

SOS MICROBIOS

**Cómo el exceso de antibióticos
aviva las plagas modernas**



MARTIN J. BLASER
PRÓLOGO DE FRANCISCO GUARNER

DEBATE

SOS microbios

Cómo nuestro abuso de los antibióticos
aviva las plagas modernas

MARTIN J. BLASER

Prólogo de
Francisco Guarner

Traducción de
Joaquín Chamorro Mielke

DEBATE

SÍGUENOS EN
megustaleer



[@Poramoralaciencia](#)



[@amoralaciencia](#)



[@megustaleer](#)

| Penguin
| Random House
| Grupo Editorial |

*A mis hijos y a los hijos del futuro,
por un brillante porvenir*

Vivimos en la era de las bacterias (la misma que fue en el comienzo, es ahora y siempre será, hasta que nuestro mundo se acabe).

STEPHEN JAY GOULD,
Cambridge, Massachusetts, 1993

Prólogo a la edición española

Leí *SOS microbios* en marzo de 2015, pocos meses después de la publicación de la primera edición del libro en Nueva York. Debo tal privilegio a un regalo personal del doctor Martin J. Blaser, y puedo presumir de tener un ejemplar con una bonita dedicatoria firmada por Marty en Barcelona el 15 de marzo de ese año. El doctor Blaser y la doctora María Gloria Domínguez-Bello estuvieron en esa ciudad con ocasión de la Cumbre Mundial sobre Microbiota Intestinal. Los dos son investigadores y profesores en el Langone Medical Center & School of Medicine de la Universidad de Nueva York (NYU). Fueron ponentes en la cumbre de Barcelona, sus interesantes conferencias se grabaron y son accesibles online en la web de la organización.

Mis primeros contactos con el doctor Blaser fueron en 2007 y 2008 a través de una serie de teleconferencias organizadas por la Dirección General de Investigación e Innovación de la Comisión Europea y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. El objetivo de tales conversaciones fue sentar las bases y los criterios para compartir los datos generados en la investigación del microbioma humano en proyectos financiados con fondos públicos. Así se constituyó el International Human Microbiome Consortium por acuerdo entre los Institutos Nacionales y la Comisión Europea, firmado en Heidelberg en octubre de 2008, acuerdo al que poco después se sumaron Canadá, Japón, China, Australia, Corea del Sur y otros países. Desde entonces el Consortium ha reunido a investigadores de todo el mundo en congresos bianuales, y estos eventos han supuesto para mí la ocasión perfecta para escuchar al doctor Blaser y a otros miembros de su equipo presentar los resultados de su brillante

línea de trabajo, así como la oportunidad de mantener conversaciones personales y compartir datos, ideas y opiniones en un área de la ciencia que está evolucionando a un ritmo vertiginoso.

Creo que no hace falta decir que leí este libro en un suspiro, o casi, en la medida en que mis otras ocupaciones me lo permitieron, y que lo he releído muchas otras veces buscando datos y anécdotas que ilustran muy bien los conceptos de fondo del texto. La obra va dirigida al público general, en un lenguaje claro, directo y asequible para cualquier lector interesado en las ciencias de la vida, la salud, la medicina y la ecología, aunque carezca de formación científica. No es un libro para especialistas, ni para una minoría de sabios, sino para todo el mundo: curiosos, estudiantes, profesionales de la salud, gente de la industria farmacéutica, funcionarios, etcétera. El doctor Blaser trata un tema que reclama atención y respuestas de todos. La información que nos presenta, acumulada a lo largo de una dilatada experiencia profesional como médico e investigador, nos ayuda a entender lo que ha ocurrido y está ocurriendo en la salud pública desde la primera mitad del siglo XX, distinguiendo lo positivo de lo negativo. Lo negativo se ha manifestado principalmente en las últimas décadas, y hoy se hace necesario plantear alternativas que ayuden a mejorar las expectativas de salud y bienestar de las generaciones venideras.

«Los microbios están siempre al acecho buscando la oportunidad de invadir e infectar» es el axioma que impera en las facultades de medicina y los hospitales de todo el mundo desde finales del siglo XIX. La mejor y única estrategia admitida ha sido la de eliminarlos sin dejar rastro para conseguir la asepsia absoluta. La eficacia incontestable de los antibióticos para mejorar la esperanza y la calidad de vida del ser humano y de los animales domésticos (más longevos que sus pares de vida silvestre), es la mejor prueba a favor de la validez del mencionado axioma. La higiene y los antibióticos configuran el

hito más destacable de la medicina (y la veterinaria), han marcado una época, y no admiten enmiendas a la totalidad. Sin embargo, su impacto negativo en la salud humana y en la vida del planeta está emergiendo poco a poco. Es necesario corregir el rumbo sin perder lo que hemos ganado, y por eso es conveniente entender bien y difundir los conceptos que se describen en este libro. La medicina clínica ha ignorado la inmensidad y complejidad de las aportaciones del mundo microbiano en el que vivimos inmersos. No ha sido así en el caso de las ciencias básicas, ya que la microbiología y la ecología, como ciencias fundamentales, ya demostraron con datos irrefutables desde los años cincuenta y sesenta del siglo pasado que los ecosistemas de plantas y animales libres de gérmenes no son viables a largo plazo: la contribución del mundo microbiano es esencial para la sostenibilidad de los ciclos de la vida en la Tierra. Generalmente las ciencias básicas resultan oscuras y tediosas, se basan en modelos ficticios que parecen estar muy lejos del mundo real y reciben poca atención desde otros estamentos. En cambio, los resultados brillantes de las ciencias aplicadas nos deslumbran, son más cercanos a los problemas de cada día y es fácil percibir sus beneficios a «corto plazo». El mundo clínico ha prestado poca atención a los datos de la ecología, y ha seguido soñando con ambientes libres de gérmenes.

Al doctor Blaser le dijeron lo mismo en 1997: «El único *Helicobacter pylori* bueno es el *Helicobacter pylori* muerto». Sin embargo, el principal hilo conductor en su trayectoria investigadora ha sido precisamente el estudio de la biología de este microorganismo y el análisis de sus relaciones ecológicas con el anfitrión humano. Es probable que en el pensamiento del doctor Blaser el caso de *Helicobacter pylori* sea el paradigma emblemático de cómo muchos microorganismos lejos de ser «el problema» puede que sean «la solución». La inmensa mayoría de los microorganismos que han convivido con el ser humano durante milenios no son patógenos, aunque algunos pocos sí. Muy

probablemente las relaciones de simbiosis que han perdurado en el tiempo son fruto de un mutualismo establecido durante la evolución, es decir, hay ventajas para ambas partes. Colonizadores y anfitrión, lejos de salir perjudicados, obtienen beneficios que fortalecen su relación, de modo que el anfitrión recibe de sus ancestros y transmite en herencia a las nuevas generaciones la dotación de colonizadores que ha demostrado ser beneficiosa. El autor de este libro aporta datos estructurados y coherentes en este sentido, fruto de la investigación de su equipo a lo largo de muchos años, que sugieren que muchos de los nuevos problemas de salud en la sociedad posmoderna pueden explicarse por haber dado la espalda a nuestros viejos amigos del mundo microbiano.

La respuesta del doctor Blaser a sus críticos fue publicar un artículo de opinión en 2011: «Stop killing our beneficial bacteria» («Dejad de matar las bacterias beneficiosas»). En él el autor reúne y presenta datos epidemiológicos que fundamentan sus tesis. El aumento repentino de las enfermedades crónicas no transmisibles de la sociedad posmoderna, como el asma o la obesidad, no puede explicarse por mutaciones genéticas, sino que debe ser consecuencia de factores ambientales que han cambiado drásticamente en las últimas décadas, entre los que destacan el abuso o uso excesivo de antibióticos no solamente en medicina clínica sino también en aplicaciones de veterinaria. Los datos experimentales en modelos animales corroboran que puede existir una relación causal entre la exposición persistente a antibióticos y el desarrollo de patologías inmunoinflamatorias crónicas.

En líneas generales podríamos afirmar que este libro es la puesta al día y la culminación de la hipótesis de la higiene, que detectaba los problemas pero no identificaba los mecanismos básicos implicados. A medida que van desapareciendo las enfermedades infecciosas clásicas se incrementa la

incidencia de los trastornos inmunoinflamatorios, las enfermedades crónicas no transmisibles, y para este tipo de enfermedades no tenemos buenos remedios. Podemos mitigar su virulencia con fármacos no libres de efectos secundarios (inmunosupresores, por ejemplo), pero desconocemos las medidas terapéuticas adecuadas para conseguir una curación y erradicación definitivas. Saber qué está pasando y por qué nos permitirá plantear y desarrollar nuevas soluciones. Los proyectos nacionales e internacionales del microbioma humano están aportando muchísima información para detectar los defectos en el microbioma del hombre contemporáneo, la atrofia de los ecosistemas microbianos asociados al cuerpo humano por el excesivo uso de antibióticos y las restricciones en la transmisión vertical de microorganismos (nacimiento por cesárea, abandono de la lactancia materna, etcétera). Estos datos están ayudando a entender los mecanismos que explican los cambios epidemiológicos de nuestra época. Muy probablemente los conceptos que ha propuesto el doctor Blaser a lo largo de su trayectoria investigadora, que se describen con sencillez y claridad en este libro, ayudarán a entender los trastornos fisiopatológicos de fondo, y con ello podrán abrirse nuevas opciones terapéuticas que consigan mejores resultados a largo plazo.

FRANCISCO GUARNER

Barcelona, 18 de febrero de 2019

Plagas modernas

Nunca conocí a dos de las hermanas de mi padre. En la pequeña ciudad donde nacieron a principios del siglo pasado, no llegaron a celebrar su segundo cumpleaños. Tenían fiebre alta, y creo que algo más. Su estado era tan grave que mi abuelo fue a la iglesia y cambió los nombres de sus hijas para engañar al Ángel de la Muerte. Cambió ambos. No dio resultado.

En 1850, uno de cada cuatro niños estadounidenses moría antes de cumplir su primer año. Epidemias letales arrasaban las ciudades, abarrotadas, con sus habitantes hacinados en habitaciones oscuras, sucias, malolientes y sin agua corriente. El cólera, la neumonía, la escarlatina, la difteria, la tosferina, la tuberculosis y la viruela azotaban a las familias.

Hoy, se espera que solo seis de cada mil criaturas nacidas en Estados Unidos mueran antes de cumplir un año; una mejora más que notable. Durante el pasado siglo y medio, la salud de nuestra nación y de otros países del mundo desarrollado ha sido cada vez mejor.[\[1\]](#) Y esto hay que atribuirlo a un mayor saneamiento, el control de las ratas, el agua potable, la leche pasteurizada, las vacunas infantiles, los procedimientos médicos modernos, como la anestesia, y, por supuesto, los casi setenta años de antibióticos.

En el mundo actual los niños no crecen con los huesos deformados por falta de vitamina D ni los senos nasales con secreciones turbias debidas a infecciones. Casi todas las mujeres sobreviven al parto. Y las personas de ochenta años, en otro tiempo inmóviles en porches y terrazas, juegan hoy al

tenis, a menudo con la ayuda de una prótesis metálica en la cadera.

Sin embargo, recientemente —en las últimas décadas—, en medio de todos estos avances médicos, algo ha ido muy mal. De las más diversas formas parece que estemos cada vez más enfermos. Solo hay que leer los titulares. Padecemos variadas y misteriosas «plagas modernas», como a mí me gusta llamarlas: obesidad, diabetes infantil, asma, alergia al polen y a determinados alimentos, reflujo esofágico, cáncer, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, autismo, eccemas... Con toda probabilidad, alguno de nosotros, alguien de nuestra familia o algún conocido sufre alguna de ellas. A diferencia de la mayoría de las plagas letales del pasado, que golpeaban con relativa rapidez y dureza, son enfermedades crónicas que disminuyen y degradan durante décadas la calidad de vida de sus víctimas.

La más visible de estas plagas es la obesidad, definida a partir del índice de masa corporal (IMC), que expresa la relación entre la estatura y el peso de una persona. Los individuos con un peso saludable tienen un IMC entre 20 y 25. Los que poseen un IMC entre 25 y 30 son personas con sobrepeso. Y los que superan un valor de 30 son obesos. Barack Obama tiene un IMC de 23. El de la mayoría de los presidentes de Estados Unidos ha sido menor de 27, excepto el de William Howard Taft, que una vez quedó atrapado en la bañera de la Casa Blanca. Se le calculó un IMC de 42.

En 1990, un 12 por ciento de los estadounidenses eran obesos. Y en 2010 el porcentaje nacional superó el 30 por ciento. Esto lo podemos comprobar fácilmente observando a la gente en la terminal de un aeropuerto, en un supermercado o en un centro comercial. La epidemia de obesidad no es solo un problema de Estados Unidos; es un problema global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008 mil quinientos millones de adultos padecían sobrepeso; de estos, más de doscientos millones de hombres y casi trescientos millones de mujeres podían considerarse obesos. Muchas de estas

personas viven en países en desarrollo, que solemos asociar más con el hambre que con la sobrealimentación.

Estas cifras son alarmantes, pero lo chocante de verdad es que esta acumulación de grasa corporal se ha incrementado no a lo largo de unos pocos siglos, sino en solo dos decenios. Sin embargo, los alimentos con un alto contenido en grasas y azúcares, tan a menudo culpados de los kilos de más, han sido omnipresentes durante mucho más tiempo, al menos en el mundo desarrollado, y las nuevas generaciones con sobrepeso en el tercer mundo no han adoptado de golpe una dieta americana al estilo Kentucky-Fried. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la ingesta altamente calórica, aunque nada recomendable, no es suficiente para explicar la distribución o el curso que ha seguido la epidemia mundial de obesidad.[\[2\]](#)

Al mismo tiempo, la forma autoinmune de diabetes, que comienza en la infancia y requiere inyecciones de insulina (diabetes juvenil o de tipo 1), ha duplicado su incidencia cada veinte años aproximadamente en el mundo industrializado. En Finlandia, donde conservan registros meticulosos desde hace tiempo, la incidencia ha aumentado en un 550 por ciento desde 1950.[\[3\]](#) Este incremento no se debe a que estemos detectando la diabetes de tipo 1 con mayor facilidad. Antes del descubrimiento de la insulina en la década de 1920, la enfermedad era siempre mortal; hoy en día, con un tratamiento adecuado, la mayoría de los niños sobreviven. La enfermedad en sí no ha cambiado; algo en nosotros ha cambiado. La diabetes de tipo 1 afecta cada vez a niños más pequeños. La edad promedio del diagnóstico solía estar alrededor de los nueve años. Ahora lo está sobre los seis, y algunos niños son ya diabéticos a los tres.

El reciente incremento del asma, una inflamación crónica de las vías respiratorias, es igual de alarmante. En Estados Unidos, una de cada doce personas (unos veinticinco millones, el 8 por ciento de la población) tenía

asma en 2009, frente a una de cada catorce una década antes. El 10 por ciento de los niños estadounidenses padecen sibilancias, disnea, opresión torácica y tos; los niños negros son los más afectados: uno de cada seis tiene la enfermedad. Su tasa se incrementó en un 50 por ciento entre 2001 y 2009. Pero el incremento del asma no ha perdonado a ninguna etnia; aunque al inicio las tasas fueron diferentes en diversos grupos, en todos han ido en aumento.

El asma a menudo lo desencadena algo presente en el ambiente, como el humo del tabaco, el moho, la contaminación atmosférica, los restos de cucarachas, los resfriados y la gripe. Cada vez que sufren un ataque, los asmáticos respiran con dificultad, y si no reciben medicación de inmediato deben acudir rápidamente a urgencias. Incluso con los mejores cuidados pueden morir, como el hijo de un compañero. La enfermedad no distingue entre clases sociales o económicas.

Las alergias a determinados alimentos están en todas partes. Hace una generación, la alergia a los cacahuets era muy rara. Ahora, si nos damos una vuelta por cualquier centro preescolar, veremos en las paredes carteles que dicen «zona libre de frutos secos». Son cada vez más los niños con respuestas inmunitarias a las proteínas de ciertos alimentos; no solo de los frutos secos, sino también de la leche, los huevos, la soja, el pescado, la fruta y cualquier otro alimento (el que sea, que también habrá alérgicos a sus proteínas). Los casos de enfermedad celíaca, una alergia al gluten, la proteína principal de la harina de trigo, aumentan sin cesar. El 10 por ciento de los niños padecen alergia al polen. El eccema, una inflamación crónica de la piel, afecta a más del 15 por ciento de los niños y al 2 por ciento de los adultos estadounidenses. En las naciones industrializadas, la cantidad de niños con eccema se ha triplicado en los últimos treinta años.

Estas afecciones indican que nuestros hijos están experimentando niveles de disfunción inmunitaria nunca antes vistos, además de sufrir trastornos tales

como el autismo, una plaga moderna muy discutida y debatida, y que es el objeto de estudio principal en mi laboratorio. Tampoco los adultos se libran de estas plagas modernas. La incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, no deja de aumentar en todas partes.

Cuando era estudiante de medicina, el reflujo esofágico, que causa ardor estomacal, era poco común. Pero esta dolencia ha aumentado vertiginosamente en los últimos cuarenta años, y el cáncer al que conduce, el adenocarcinoma de esófago, es el que más rápidamente aumenta en Estados Unidos y en todos los países donde se ha rastreado su incidencia, y constituye un problema especialmente desagradable para los individuos de raza caucásica.

¿Por qué todas estas enfermedades aumentan con tanta rapidez y al mismo tiempo en todo el mundo desarrollado y se extienden a los países en desarrollo cada vez más occidentalizados? ¿Mera coincidencia? Si hay diez de estas plagas modernas, ¿hay diez causas distintas? Parece poco probable.

¿O podría haber una causa subyacente que provocase todos estos aumentos paralelos? Una sola causa es más fácil de entender; es más simple, más parsimoniosa. Pero ¿cuál podría ser lo bastante potente como para abarcar el asma, la obesidad, el reflujo esofágico, la diabetes juvenil y las alergias a determinados alimentos, entre otras afecciones? El exceso de calorías podría explicar la obesidad, pero no el asma; muchos de los niños que padecen asma son delgados. La contaminación atmosférica podría explicar el asma, pero no las alergias alimentarias.

Se han propuesto muchas teorías para explicar cada afección: dormir poco hace engordar, las vacunas provocan autismo, el trigo genéticamente modificado es tóxico para el intestino humano. Y más.

La explicación más popular para el incremento de las enfermedades infantiles es la llamada «hipótesis de la higiene». La idea es que las plagas modernas se deben a que hemos dejado nuestro mundo demasiado limpio. El resultado es que los sistemas inmunitarios de nuestros hijos se han quedado inactivos y son propensos a las falsas alarmas y al fuego amigo. Ahora son muchos los padres que tratan de activar el sistema inmunitario de sus hijos exponiéndolos a los animales de compañía, de granja y de corral, o, mejor aún, permitiéndoles comer cosas sucias.

Siento disentir. Para mí, tales exposiciones son en gran medida irrelevantes para nuestra salud. Los microbios presentes en la suciedad han evolucionado para el suelo, no para nosotros. Los microbios de nuestros animales de compañía y de granja tampoco están profundamente arraigados en nuestra evolución humana. La hipótesis de la higiene ha sido, como demostraré, mal interpretada.

Lo que debemos hacer es observar con atención los microorganismos que viven dentro de nuestros cuerpos y sobre ellos, ese inmenso conjunto de microbios que pueden competir o colaborar entre ellos y que reciben el nombre colectivo de microbioma. En ecología, un bioma es el conjunto de plantas y animales de una comunidad de seres vivos, como una jungla, un bosque o un arrecife de coral. En él, una enorme diversidad de especies, grandes y pequeñas, interactúan para formar complejas redes de apoyo mutuo. Cuando una especie clave desaparece o se extingue, la ecología se resiente. Puede incluso acabar arruinada.

Cada uno de nosotros alberga un sistema ecológico de microbios igual de diverso que ha coevolucionado con nuestra especie durante milenios. Prosperan en la boca, el intestino, las fosas nasales, el canal auditivo y la piel. En las mujeres recubren la vagina. Por lo general, adquirimos los microbios que constituyen nuestro microbioma al comienzo de nuestra vida;

sorprendentemente, a la edad de tres años, las poblaciones microbianas que albergan los niños se parecen a las de los adultos.^[4] Todos estos microbios desempeñan un papel fundamental en la inmunidad, así como en la capacidad para combatir enfermedades. En resumen, nuestro microbioma nos mantiene sanos. Y partes de él están desapareciendo.

Las causas de este desastre se hallan a nuestro alrededor, y son el uso excesivo de antibióticos en humanos y animales, las cesáreas y el uso generalizado de desinfectantes y antisépticos, por nombrar solo algunas. La resistencia a los antibióticos es un gran problema —antiguos homicidas como la tuberculosis son cada vez más resistentes y están regresando—, un problema que ahora parece diversificarse, azotando a las personas con golpes como *Clostridium difficile* (*C. diff*), bacterias del tubo digestivo resistentes a múltiples antibióticos que son un peligro potencial en los hospitales, y un patógeno que no deja de propagarse, el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), que puede contraerse en cualquier lugar. Está claro que la presión selectiva del uso de antibióticos está aumentando su presencia.

Sin embargo, cuanto más terribles son estos patógenos resistentes, mucho más perniciosa es la pérdida de diversidad de nuestro microbioma. Dicha pérdida altera el desarrollo mismo, pues afecta al metabolismo, la inmunidad y la cognición.

He llamado a este proceso «la desaparición de la microbiota».^[5] Es una denominación un tanto chusca que no viene a la cabeza de inmediato, pero creo que es correcta. Por una serie de razones, estamos perdiendo nuestros antiguos microbios. Este problema es el tema central del presente libro. La pérdida de la diversidad microbiana interna y externa tiene unas consecuencias tremendas. Y me atrevo a predecir que serán aún más serias en el futuro. Así como el motor de combustión interna, la división del átomo y los pesticidas han tenido efectos imprevistos, el abuso de los antibióticos y otras

prácticas médicas, o cuasi médicas (por ejemplo, el uso de desinfectantes), también los tendrán.

Si no cambiamos nuestros hábitos, nos veremos en una situación aún peor. Tan lúgubre, como una ventisca en un paisaje helado, que he dado en llamarla «invierno antibiótico». No quiero que los niños del futuro terminen como mis pobres tías. Por eso hago sonar la alarma.

Mi itinerario personal hacia la conciencia de que nuestros amigos los microbios tienen problemas comenzó el 9 de julio de 1977. Recuerdo la fecha porque fue la primera vez que oí el nombre de un microbio, *Campylobacter*, que literalmente puso en marcha la investigación de mi vida. Yo era un ayudante de cátedra recién graduado en enfermedades infecciosas en el Centro Médico de la Universidad de Colorado, en Denver.

Aquel día por la mañana me pidieron que fuera a ver a un paciente de treinta y tres años que había llegado al hospital unos días antes. Había tenido fiebre alta y mareos. Una punción lumbar confirmó que tenía meningitis, una seria infección del sistema nervioso. Los médicos que lo asistieron enviaron muestras de su sangre y líquido espinal al laboratorio de cultivos para determinar si la causa era una infección bacteriana y, de ser así, saber qué clase de bacteria la causaba. Mientras esperaban los resultados de esas pruebas, comenzaron a administrarle antibióticos porque lo veían bastante enfermo. Creyeron que necesitaba recibir inmediatamente dosis altas de antibióticos o moriría. Estaban en lo cierto.

Las pruebas revelaron la presencia de una bacteria de crecimiento lento conocida como *Campylobacter fetus*, un microorganismo del que nadie en el hospital había oído hablar. Por eso me llamaron. Pensaron que al cabo de nueve días de estudio les daría una respuesta.

Los microorganismos *Campylobacter* son un género de bacterias con forma de espiral. Como a muchos de estos sacacorchos microscópicos, su forma helicoidal les ayuda a atravesar la mucosidad gelatinosa que recubre el tubo gastrointestinal. Pero ¿por qué esta rara especie lleva el nombre de *fetus*? (En biología, a cada organismo se lo identifica primero con el nombre de su género, en este caso *Campylobacter*, y luego con el de su especie, en este caso *fetus*. Cada género tiene muchas especies y subespecies. Los humanos son *Homo sapiens*, del género *Homo* y la especie *sapiens*.) Buscando en la literatura médica, descubrí que el microbio tenía ese extraño nombre porque afectaba a ovejas y vacas preñadas, provocándoles el aborto. Rara vez infectaba a los humanos. Cómo pudo infectarse nuestro paciente era un misterio. Era un hombre de ciudad, un músico.

Una vez conocido el microorganismo, diseñamos un tratamiento con el antibiótico adecuado, y el paciente se recuperó en un par de semanas. Poco después tenía programada una charla para una conferencia clínica, y decidí que hablaría sobre *Campylobacter*. ¿Qué mejor que hablar sobre una infección rara de la que nadie sabía nada? Mi propia ignorancia de novato pasaría inadvertida.

Al leer más sobre *Campylobacter fetus*, pronto me enteré de que tiene un primo llamado *Campylobacter jejuni*. (El yeyuno forma parte del intestino delgado.) La literatura, exigua como era, indicaba que los infectados por *C. fetus* tienen por regla general infecciones sanguíneas, mientras que los infectados por *C. jejuni* tienden a padecer diarreas. Había dos microorganismos casi idénticos con efectos muy diferentes sobre el organismo. ¿Por qué un *Campylobacter* permanecía atrapado en el intestino, que parecía ser su sitio, mientras que el otro se escapaba como un ninja al torrente sanguíneo? Esto me obsesionó.

Durante varios años, al pasar de la universidad a los Centros para el

Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y luego volver (a las universidades de Colorado y Vanderbilt), me convertí en un experto en *C. fetus*, mi bacteria «favorita», y descubrí algunos secretos sobre su naturaleza, que recuerda a Houdini.

En este sentido, *C. fetus* desempeñó un temprano papel en la evolución de mi hipótesis del microbioma en trance de desaparición, pues recibí de él unas lecciones fundamentales sobre el modo en que las bacterias se aferran a sus huéspedes. Sí, causan enfermedades, pero, como luego pude apreciar mejor, también las hay que viven en nosotros y que usan toda una variedad de herramientas similares para escapar de nuestro sistema inmunitario. No suelen dañarnos; más bien nos protegen. Aprendí que las bacterias usan innumerables trucos perfeccionados durante millones de años de ensayo y error para adaptarse a su medio, los cuales pueden ayudar o perjudicar a sus huéspedes, dependiendo de las circunstancias. Analizaré este concepto en profundidad.

C. fetus en particular me dio una lección sobre camuflaje: cómo estos microorganismos adquieren los medios para escapar de las defensas del huésped. Mientras que el 99,9 por ciento de todas las bacterias, incluida *C. jejuni*, acaban muriendo por la acción de los agentes que se encuentran en la sangre, *C. fetus* se introduce en el torrente sanguíneo cubriéndose con una especie de «manto de invisibilidad».[6] Aun así, puede ser atrapado por los leucocitos de un hígado sano. Pero si no desaparece de la sangre, como ocurre en alguien con un hígado enfermo (más tarde me enteré de que el paciente que había tratado era alcohólico), puede causar meningitis.

A principios de los años ochenta, mientras trabajaba en *C. fetus* y *C. jejuni*, se descubrió una nueva pariente de *Campylobacter* exactamente en el estómago. Lo llamaron «microorganismo gástrico semejante a *Campylobacter*» o GCLO, por sus siglas en inglés (ahora se llama *Helicobacter pylori*), y resultó que poseía un abanico de trucos que, cual

doctor Jekyll y mister Hyde, puede dañarnos o protegernos. He estado persiguiendo a este organismo durante los últimos veintiocho años, porque creo, y espero probar, que constituye un caso modélico que puede ayudarnos a resolver el rompecabezas de nuestras plagas modernas.

Mi primer encuentro con dicho microorganismo se produjo en octubre de 1983. Fue en el II Taller Internacional de Infecciones por *Campylobacter*, organizado en Bruselas, donde conocí al doctor Barry Marshall, un joven médico australiano que había descubierto el GCLO y que sostenía que ocasionaba gastritis y úlceras. Nadie le creyó. Todos «sabían» que las úlceras eran consecuencia del estrés y el exceso de ácido estomacal. Yo también me mostré escéptico. Aunque no me costó reconocer que había descubierto una nueva bacteria, a mi parecer, no tenía suficientes pruebas de su relación con las úlceras.

Pero en los dos años siguientes, después de que otros científicos confirmaran que, en efecto, había un vínculo del microbio con la gastritis y las úlceras, decidí ver si podía contribuir a esclarecer la naturaleza del GCLO (que fue rebautizado como *Helicobacter pylori* en 1989, tras descubrirse mediante un análisis genético que pertenecía a un género distinto de *Campylobacter*). El parentesco entre ambos es como el del león (*Panthera leo*) y el gato doméstico (*Felis catus*), sin duda parientes, pero lo suficientemente alejados como para pertenecer a géneros diferentes.[\[7\]](#) Mi laboratorio desarrolló un test para detectar el microbio en la sangre, y demostró que quien lo tenía producía defensas naturales contra él.[\[8\]](#)

Para ganar crédito, Marshall y su compañero de investigación, Robin Warren, realizaron estudios clínicos que demostraron que la erradicación de *H. pylori* con antibióticos curaba las úlceras. Otros confirmaron y ampliaron sus observaciones. Marshall y Warren recibieron en 2005 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por este trabajo.

Mientras tanto, los médicos declararon en todas partes la guerra a *H. pylori* prescribiendo antibióticos a cualquiera con molestias gástricas. Su mantra era: «El único *H. pylori* bueno es el *H. pylori* muerto».[9] También yo me subí al carro, y en él permanecí durante casi una década.

Pero, mediada la década de 1990, comencé a cambiar de opinión. Los ensayos empezaban a indicar que *H. pylori* es un miembro de nuestra flora intestinal normal,[10] y que su papel es fundamental para nuestra salud. Solo cuando deseché el dogma que proclamaba que «la gastritis es mala», pude reevaluar la biología de *H. pylori*. Sí, *H. pylori* puede ser muy dañino para algunos adultos, pero más tarde descubrimos que puede ser muy beneficioso para muchos de nuestros hijos. Su eliminación puede hacer más mal que bien. Los detalles de este cambio y sus razones se exponen en los capítulos 9, 10 y 11.

En 2000 me mudé a la Universidad de Nueva York y fundé un laboratorio dedicado a estudiar cómo esta antigua bacteria opera en nuestro estómago y cuáles son las consecuencias para nosotros. Durante los catorce años siguientes, he acumulado más y más pruebas de que la desaparición de este venerable microbio podría estar contribuyendo a las epidemias actuales. Y *H. pylori* me llevó a hacer un estudio más amplio del microbioma humano.

En la actualidad hay mucho trajín en mi laboratorio. Estamos trabajando en más de veinte proyectos, estudiando cómo los antibióticos afectan a los microbios residentes y a sus huéspedes, tanto en ratones como en humanos. En un experimento típico con animales, administramos antibióticos a unos ratones a través del agua que beben y los comparamos con otros que no reciben esa medicación. Empezamos a hacerlo en etapas muy tempranas de su vida, a veces justo antes de su nacimiento, y luego los dejamos crecer y estudiamos cómo engordan, cómo funcionan sus hígados, cómo se desarrolla la inmunidad en su intestino, cómo crecen sus huesos y qué les ocurre a sus hormonas y sus

cerebros.

Es un trabajo muy estimulante, pues en cada una de estas áreas podemos observar los cambios inducidos por la exposición temprana a los antibióticos. Hemos comprobado que la primera etapa de la vida es una ventana abierta a la vulnerabilidad. En el crecimiento de los niños pequeños hay periodos críticos, y nuestros experimentos están demostrando que, en esta primera etapa de su desarrollo, la pérdida de bacterias intestinales amigas conduce a la obesidad, al menos en los ratones. Recientemente hemos comenzado a hacer estudios sobre desarrollo social y enfermedad celíaca. Tenemos ya muchas ideas de cómo aplicar a los humanos nuestros hallazgos en ratones. Nuestro objetivo final es encontrar el modo de revertir los daños observados en personas de todo el mundo y establecer estrategias para que recuperen los microbios desaparecidos. Un paso clave de acuerdo con todos nuestros planteamientos es reducir de ahora en adelante el uso excesivo de antibióticos en los niños.

Mi odisea durante los casi treinta y siete años transcurridos desde el día en que vi a aquel hombre en la camilla tiritando de fiebre me ha convencido de que me encuentro en la etapa más crítica de mi carrera. Los años de trabajo como médico especializado en enfermedades infecciosas y llevando a cabo experimentos me han proporcionado perspectivas importantes sobre nuestras plagas modernas. No esperaba seguir este rumbo en mis comienzos. Pero, como un sistema de transportes, me ha llevado por las llanuras, las montañas y los océanos de la investigación científica. Y ellos me han revelado nuevos conceptos sobre nuestra cambiante vida moderna que ahora deseo compartir. Las plagas de hoy difieren de las que afectaron a las hermanas de mi padre, pero también son mortales.

Los microbios de nuestro planeta

Nuestro planeta empezó siendo, hace unos 4.500 millones de años, una esfera sin vida de roca fundida. Pero mil millones de años más tarde, sus océanos estaban repletos de células libres. De alguna manera todavía opaca para la ciencia, la vida surgió en esos mares primordiales. Algunos dicen que los primeros elementos de su construcción llegaron en forma de polvo del espacio exterior —la hipótesis de la panspermia—. Otros argumentan que unas moléculas autorreplicantes se unieron a los yacimientos de arcilla presentes en las fuentes hidrotermales del fondo del mar, o a las burbujas espumosas creadas por las olas que rompen en la orilla. Todavía no tenemos una explicación de cómo comenzó todo.

Sin embargo, tenemos algunas ideas bastante básicas de cómo funciona la vida, de cómo unas reglas sencillas dan lugar a la complejidad y de cómo se formó la enorme diversidad de nuestro planeta. Toda la biología —los engranajes de la vida— se basa en los imperecederos principios de la evolución, la competencia y la cooperación establecidos por primera vez en aquellos océanos.

Vivimos en un planeta microbiano que está del todo dominado por formas de vida demasiado pequeñas para que podamos verlas a simple vista. Durante tres mil millones de años, las bacterias fueron los únicos habitantes vivos de la Tierra. Ocuparon cada porción de tierra, aire y agua, generando reacciones químicas que crearon la biosfera y establecieron las condiciones para la

evolución de la vida pluricelular. Produjeron el oxígeno que respiramos, conformaron los suelos que cultivamos y crearon los sistemas tróficos que mantienen a nuestros océanos. Lenta pero inexorablemente, por medio del ensayo y el error y desde las profundidades del tiempo, crearon los complejos y robustos sistemas de retroalimentación que hasta hoy sostienen toda la vida existente en la Tierra.

Es difícil para la mente humana concebir un tiempo de miles de millones de años de actividad microbiana transformando la materia inorgánica en materia orgánica, esencial para la vida. Es un cálculo procedente de la geología, de nuestro saber sobre la formación de los continentes, masas de tierra que se desplazaron a la deriva, se dividieron, colisionaron entre sí y levantaron cadenas montañosas que durante miles de millones de años fueron erosionadas por la acción del viento y la lluvia. Pero las bacterias existían mucho antes incluso de que, hace unos quinientos millones de años, se formaran los supercontinentes gigantes Laurasia y Gondwana, de los que proceden nuestros continentes actuales.

En su inestimable libro *Basin and Range*, incluido después en otra obra suya, *Annals of the Former World*, John McPhee ilustra nuestra posición en esta vasta cronología con una analogía maravillosa: «Consideremos la historia de la Tierra como la vieja medida de la yarda inglesa, que es la distancia desde la nariz del rey hasta la punta del dedo medio con el brazo extendido. Una pasada de la lima por la uña de ese dedo borraría la historia humana».[\[1\]](#)

Podemos hacer otra comparación. Si 3.700 millones de años de vida en la Tierra se comprimieran en un reloj de veinticuatro horas, nuestros antepasados homínidos habrían aparecido entre 47 y 96 segundos antes de la medianoche. Y nuestra especie, *Homo sapiens*, habría hecho acto de presencia dos segundos antes de esa hora.

Pero hay otro concepto abrumador que nos permite apreciar la inmensidad

de nuestro mundo microbiano. Los microbios son invisibles a simple vista, aunque hay unas pocas excepciones que confirman la regla.^[2] Millones de ellos pueden concentrarse en el ojo de una aguja. Pero si pudiéramos juntarlos todos, no solo superarían en número a todos los ratones, ballenas, humanos, pájaros, insectos, gusanos y árboles juntos —de hecho, a todas las formas de vida visibles con las que estamos familiarizados en la Tierra—; también los superarían en peso. Pensemos en esto por un momento. Los microbios invisibles constituyen el grueso de la biomasa de la Tierra, más que los mamíferos, los reptiles, todos los peces del mar y los bosques juntos.

Sin microbios, no podríamos comer ni respirar. Y, sin nosotros, casi todos los microbios vivirían igual.

El término «microbio» designa varios tipos de organismos. En este libro hablaré principalmente del mundo de las bacterias, también llamadas procariotas, organismos unicelulares que carecen de núcleo. Pero eso no significa que sean primitivos. Las células bacterianas son organismos completos y autónomos; pueden respirar, moverse, comer, eliminar desechos, defenderse de enemigos y, lo más importante, reproducirse. Las hay de todas las formas y tamaños. Algunas parecen bolas, zanahorias, bumeranes, comas, serpientes, ladrillos y hasta trípodes. Todas están exquisitamente adaptadas al medio en que viven en este mundo, incluidas aquellas que, como explicaré en el siguiente capítulo, prosperan dentro de nuestros cuerpos y sobre ellos. Cuando se ausentan sin nuestro permiso, nos crean problemas.

Otra clase microbiana es la de las llamadas arqueas, que a simple vista se parecen a las bacterias, pero que, como su nombre indica, son antiquísimas. Constituyen una rama muy primitiva del árbol de la vida, con una genética y una bioquímica muy diferentes y una historia evolutiva independiente. Aunque fueron descubiertas originalmente en ambientes extremos, como las aguas termales y los lagos salinos, las arqueas pueden encontrarse en diversos

nichos, incluidos el intestino y el ombligo humanos.

La tercera rama de la vida microbiana la componen las eucariotas, células individuales con un núcleo y otros orgánulos que proporcionan los elementos necesarios para formas de vida multicelulares más complejas. Durante los últimos seiscientos millones de años, las eucariotas dieron origen a insectos, peces, plantas, anfibios, reptiles, aves y mamíferos —toda la vida «grande», desde las hormigas hasta las secuoyas, que vemos a nuestro alrededor—. Sin embargo, algunas eucariotas más primitivas se agrupan con microbios, incluidos hongos, algas elementales, algunas amebas y mohos del limo.

Aquí tenemos otro tipo de escala. Todo el mundo sabe lo que es un árbol genealógico. Los antepasados están alineados por generaciones, empezando por el más mayor, un bisabuelo, por ejemplo, al que luego siguen los abuelos y los padres, y aumenta el número de personas con cada generación. Imaginemos ahora el árbol genealógico de toda la vida en la Tierra. Hay tantas formas de vida que, más que un árbol, parece un arbusto con ramas que se extienden en todas direcciones. Imaginemos por el momento que es un arbusto redondo, con la primera generación —el origen— cerca del centro y las ramas extendiéndose hacia fuera. Luego pongamos a los humanos en el arbusto; en algún lugar alrededor de las ocho en punto de un reloj.

Y ahora la pregunta: ¿dónde está, en este arbusto, la forma de vida de esa planta que cultivamos y que llamamos maíz? Así representadas las cosas, no creeremos estar tan cerca del maíz, que, después de todo, es una planta verde. ¿Tal vez está al otro lado del arbusto? Pues no, está a las 8.01. Si los humanos y el maíz están tan cerca, ¿qué ocupa el resto del arbusto de la vida y sus ramas? La respuesta es: principalmente las bacterias. Por ejemplo, la distancia entre *E. coli* y *Clostridium*, dos bacterias comunes, es mucho mayor que la existente entre el maíz y nosotros.[\[3\]](#) La humanidad es solo una mancha en un mundo masivamente bacteriano. Hemos de acostumbrarnos a esta idea.

Luego están los virus, que, en sentido estricto, no están vivos; se propagan invadiendo e incorporándose a células vivas. Cuando oímos hablar de virus pensamos en los de la gripe, el resfriado común, el herpes y el VIH, que son un problema para nosotros, los humanos. Pero la mayoría de los virus que hay en el mundo nos son del todo irrelevantes; sus objetivos son las células bacterianas, no las células animales como las nuestras. En los océanos, la cantidad de partículas víricas es inimaginable; hay más que estrellas en el universo, y viven de las innumerables bacterias presentes en el agua. Durante miles de millones de años, estos virus y microbios han andado a la greña, y cada uno ha desarrollado armas para vencer al otro. Esto me recuerda a la clásica tira cómica de *Espía contra espía* en la revista *Mad*. De hecho, un posible tratamiento de enfermedades bacterianas sería el uso de fagos —virus que matan bacterias—, una idea que discutiré hacia el final del libro.

Son muchos los tipos de microbios que habitan y dan forma a nuestro mundo, pero aquí me detendré principalmente en las bacterias y en lo que sucede cuando las matamos de manera indiscriminada con potentes medicamentos. Aunque hay muchas eucariotas (como *Plasmodium falciparum*, uno de los principales causantes de la malaria o paludismo) que causan verdaderos estragos, los problemas que plantean son de diferente naturaleza. Y hay virus muy dañinos —pensemos en el VIH— que no responden a los antibióticos, pero estos son un tema para otra ocasión.

Los microbios habitan en todas partes. El océano es el hogar de un número insondable de ellos, aunque algunas estimaciones dan una idea de su omnipresencia. Al menos veinte millones de tipos de microbios marinos (posiblemente sean mil millones) componen entre el 50 y el 90 por ciento de la biomasa oceánica. El número de células microbianas en la totalidad del

agua marina, es decir, desde la superficie hasta el fondo, es de más de 10 elevado a 30, o un quintillón. Esto es igual al peso de 240.000 millones de elefantes africanos.[\[4\]](#)

El Censo Internacional de Microbios Marinos, un proyecto de una década de duración en el que se han estado muestreando microbios marinos de más de mil doscientos lugares del mundo, estima que puede haber cien veces más familias microbianas (géneros) de lo que se pensaba. En todas partes, los científicos han visto que determinadas especies dominan en número y actividad. Pero, para su sorpresa, también encontraron muchas especies representadas por menos de diez mil individuos (un número insignificante para las bacterias), entre ellos algunos solitarios. Concluyeron que, en los océanos, hay muchas bacterias poco comunes esperando prosperar y hacerse dominantes si se producen cambios ambientales que las favorezcan. El mismo concepto es válido para los microbios que habitan nuestros cuerpos. La capacidad de estar «al acecho» en pequeños números durante largos periodos y luego «prosperar» espontáneamente es una característica importante de la vida de estos organismos.

Muchos microbios marinos son los llamados extremófilos. Viven en fuentes hidrotermales, donde el agua hirviendo es rica en azufre y metano, y el hidrógeno asciende del manto para encontrarse con agua fría y formar chimeneas cónicas. Es una mezcla infernal de ácidos y compuestos químicos pesados, pero en ella prosperan nutridas comunidades de bacterias a falta de oxígeno y luz solar. Lo mismo vemos en las piscinas naturales y los géiseres del Parque Nacional de Yellowstone en Wyoming, y en el burbujeante lago de alquitrán que se encuentra en la isla caribeña de Trinidad. Las bacterias también viven en los enormes glaciares de la Antártida y en las profundidades heladas del océano Ártico.

La corteza del fondo oceánico, que está compuesta de roca volcánica oscura

y que constituye el 60 por ciento de la superficie terrestre, es el hogar de las que quizá sean las mayores poblaciones de microbios del planeta. Sus habitantes viven de la energía que obtienen de las reacciones químicas entre el agua y la roca.

Recientemente se han encontrado bacterias que devoran partículas de plástico que flotan en los océanos. Aunque es un proceso lento, hay al menos mil especies diferentes capaces de convertir esta «plastisfera» en una biosfera más saludable. Aparte de arrojar plásticos al océano, deberíamos hacer algo por estimular estas bacterias. De entre las incontables variedades que flotan en la superficie, algunas encontraron su camino en los plásticos, y las que hallaron en ellos un buen alimento crecieron en número; la selección natural (de plástico) en acción.[\[5\]](#)

No hace mucho se ha descubierto que el lugar más profundo de la Tierra, la fosa de las Marianas, alberga una activa comunidad microbiana con diez veces más bacterias que las existentes en los sedimentos de la llanura abisal circundante. También se han descubierto alfombras de microbios gigantes —del tamaño de Grecia— que viven en el lecho marino frente a la costa occidental de Sudamérica y que consumen sulfuro de hidrógeno.

Vientos y huracanes transportan microbios en abundancia que permanecen en ellos, y hasta encuentran una forma de vivir en los cielos. Contribuyen a la formación de cirros y partículas de hielo que actúan como núcleos de la nieve. Además de influir en la meteorología y el clima, reciclan nutrientes y descomponen contaminantes.

Los microbios también desempeñan un papel importante en el suelo, uno de nuestros recursos más valiosos. En estos momentos están en marcha proyectos para muestrear bacterias de los suelos de todo el mundo en lo que algunos expertos llaman «la búsqueda de la materia oscura de la Tierra», una empresa similar a la de comprender la naturaleza de ciertos dominios desconocidos del

cosmos.

Sabemos que los microbios hacen que nuestro planeta sea habitable. Descomponen los organismos muertos, lo cual es un servicio muy útil, y convierten o «fijan» el nitrógeno inerte de la atmósfera en una forma de nitrógeno libre que pueden usar las células vivas, beneficiando así a la totalidad de las plantas y los animales. Después del derrame de petróleo desde la plataforma Deepwater Horizon en el golfo de México, las bacterias se comieron gran parte de los contaminantes porque eran capaces de añadir a los nutrientes del petróleo el nitrógeno que cogían del aire para prepararse una buena comida.

Los microbios también viven en las rocas. Por ejemplo, en la mina de oro de Mponeng, en Sudáfrica, las bacterias sobreviven con la ayuda de la desintegración radiactiva del uranio, que divide las moléculas de agua y libera hidrógeno, que las bacterias combinan con iones de sulfato para fabricarse su alimento. Incluso extraen oro. La bacteria *Delftia acidovorans* usa una proteína especial para convertir iones flotantes de oro, que son tóxicos para ella, en una forma inerte del metal que expulsa en el agua circundante y que se acumula en depósitos minerales de oro. Y la que tal vez sea la bacteria más resistente del mundo, llamada *Deinococcus radiodurans*, vive en residuos radiactivos.

Pero mi bacteria favorita fue descrita hace varios años. Unos geólogos realizaron una perforación exploratoria y estudiaron las muestras obtenidas. En una que se hallaba a un kilómetro y medio de profundidad, encontraron solo tres componentes, basalto (una forma de lecho de roca), agua y bacterias, muchas bacterias.[\[6\]](#) Estas vivían y se reproducían en un medio compuesto solo de rocas y agua.

Finalmente, hay industrias enteras que se basan en el aprovechamiento de los microbios para nuestro beneficio, y producen desde el pan que nos

alimenta o el alcohol que bebemos hasta los modernos medicamentos diseñados por la biotecnología. No es exagerado decir que las bacterias pueden efectuar casi cualquier proceso químico que les encarguemos. En su ilimitada variedad encontramos facultades fabulosas. Solo tenemos que definir el problema y buscar los microbios adecuados para resolverlo, o también podemos rediseñarlos. Pero estas posibilidades tan apasionantes son tema para otro libro.

La historia de los microbios es una saga de guerra ilimitada y también de cooperación permanente. Como la mayoría de la gente está familiarizada con la competencia darwiniana y la supervivencia del más apto, comenzaré por aquí.

Las cuidadosas observaciones de Darwin demostraron que siempre ha habido variaciones entre los individuos de cualquier especie, desde las aves hasta los humanos. Desarrolló su teoría de la evolución postulando que, cuando existen variantes, la naturaleza «seleccionará» las que mejor se adapten («las más aptas»); estas son las que completan mejor su ciclo de vida y tienen más descendencia. De ese modo superan a las demás variantes. Con el tiempo desplazarán a sus competidores, y estos llegarán incluso a extinguirse. La selección natural conduce así a la «supervivencia del más apto». Pero Darwin no sabía que esto también sucede con los microbios. Como cualquiera de nosotros, se centró en aquello que podía ver —plantas y animales—, pero algunas de las mejores pruebas de la selección natural proceden de observaciones y experimentos en el mundo de los microbios.

Por ejemplo, puedo hacer un cultivo de la bacteria intestinal común *E. coli*[\[7\]](#) colocando un pequeño conjunto de ellas en una placa que las nutra y les permita multiplicarse. Tras una noche dentro de una cálida incubadora, *E. coli* se multiplica con tal rapidez que en la placa puede llegar a haber diez mil millones de células. Esta aparece entonces cubierta de un césped de bacterias,

pues la multiplicación ha resultado tan densa que ya no se aprecian colonias separadas. Supongamos ahora que intento hacer el mismo cultivo en otra placa, pero esta vez le añado estreptomicina, un antibiótico que mata a la mayoría de las cepas de *E. coli*. Cuando a la mañana siguiente examine esa placa, solo veré diez colonias aisladas en lugar del césped de diez mil millones de células. Cada pequeña colonia, del tamaño de un granito, podría tener un millón de células de *E. coli*. Cada una derivó de una sola célula que sobrevivió al antibiótico y se multiplicó en la placa. ¿Cómo explicamos la diferencia de resultados cuando introducimos bacterias en placas con y sin estreptomicina?

En primer lugar, podemos comprobar que el antibiótico funcionó. En vez de diez mil millones, solo hay diez millones de bacterias en la placa; la cantidad se redujo mil veces. Otra forma de ver este resultado es que el antibiótico mató al 99,9 por ciento de las bacterias, permitiendo que solo una pequeña cantidad sobreviviera. También podemos constatar que el antibiótico falló en cierto grado. Algunas células sobrevivieron a su acción. ¿Por qué sobrevivieron estas células y las otras no? ¿Pura suerte? La respuesta es que sí y no.

Las afortunadas son aquellas células que resistieron la estreptomicina por poseer la variante de un gen que toda *E. coli* necesita para fabricar proteínas esenciales para su supervivencia. El gen variante no es particularmente eficaz, pero basta para ayudar a las cepas resistentes a sobrevivir y seguir teniendo descendencia. Las células vulnerables mueren porque el antibiótico interfiere con la versión habitual de la misma proteína, que es esencial para el crecimiento celular.

Estas variantes genéticas que confieren resistencia surgen de una manera interesante. Es posible que algunas células (diez, para ser exactos en este ejemplo) del cultivo original de mil millones tuvieran el gen variante. Estas

células ya existían. Para explicar estos experimentos en términos darwinianos: la presencia de estreptomicina «selecciona» de la población las variantes que tienen una forma resistente del gen, mientras que la ausencia de estreptomicina en el medio «selecciona» la forma más eficaz sensible a la estreptomicina. El número de células de *E. coli* con resistencia a la estreptomicina dependería de la frecuencia con que se usara esta y de lo reciente que fuese tal uso. Este es un simple ejemplo de selección natural, pero la competencia es eterna. ¡Que gane el mejor microbio!

Aunque las bacterias compiten entre sí, se alimentan de otras o las explotan, también vemos incontables ejemplos de cooperación y sinergia. Si, por ejemplo, una bacteria *Bacteroides* del intestino puede destoxificar una sustancia química presente en el medio en que habita la bacteria *E. coli*, beneficia a esta última. Una relación unidireccional como esta se denomina comensalismo.

Las interacciones son aún más poderosas cuando los beneficios son mutuos. Imaginemos que el principal producto de desecho de *E. coli* es una buena fuente de alimento para la *Bacteroides*. En este caso, las dos especies tenderán a congregarse en los mismos ambientes. Cada una no hace otra cosa que seguir su propio programa, pero acaban ayudándose mutuamente; a esto se le llama simbiosis.

En otras condiciones, muchas bacterias diferentes se ayudan. Puede ocurrir que, en una corriente de agua muy rápida, la bacteria A se coma los desechos de la bacteria B y también se adhiera a los salientes de las rocas. Mientras, la bacteria C, que no puede adherirse a las rocas, puede fijarse a la bacteria A para evitar ser arrastrada y ayudar a anclarse a A. Y que B produzca un compuesto nutritivo para C. Ahora tenemos una situación en la que las bacterias A, B y C tienden a agruparse para mutuo beneficio de las tres.

Durante los más de cuatro mil millones de años de evolución bacteriana,

con las bacterias dividiéndose y las nuevas células generándose cada doce minutos, dando por resultado una cantidad astronómica de bacterias individuales, las variaciones que se podrían haber producido habrían sido casi infinitas. En este proceso sin fin habrían aparecido bacterias individuales capaces de poblar todos los nichos de la Tierra que tuvieran a su disposición.

A veces, las bacterias pueden vivir juntas de manera estable, formando un consorcio. Estas agrupaciones cooperativas abundan en el medio ambiente — en el suelo, en los arroyos, en los leños en descomposición, en las aguas termales—, casi en todas partes donde hay vida. La primera prueba inequívoca de vida antigua es la existencia de «alfombras microbianas» fosilizadas de 3.500 millones de años de antigüedad encontradas en Australia, unos consorcios que se organizaron en grandes capas superpuestas y que formaron verdaderos ecosistemas en miniatura. Con toda probabilidad, unas capas realizaban la fotosíntesis, otras respiraban oxígeno, otras fermentaban y otras comían compuestos inorgánicos inusuales. La comida de una especie es veneno para otra, así que, estableciéndose en capas y combinando sus capacidades particulares, sus esfuerzos coordinados beneficiaban a todas.

Hay microbios que pueden formar capas gelatinosas que los envuelven. Estos espesos geles se denominan biofilmes. Su composición varía, pero pueden proteger a las bacterias de la desecación, del calor excesivo o de los ataques de células inmunitarias. La presencia de biofilmes puede explicar la persistencia bacteriana en circunstancias rigurosas.

Los microbios también forman consorcios y vastas redes de funciones cooperativas no solo en los suelos, los océanos y las superficies rocosas, sino también en los animales. Los microorganismos presentes en el cuerpo humano son los protagonistas de mi relato sobre los microbios desaparecidos. El gran biólogo Stephen Jay Gould estableció un marco de referencia para toda la biología terrestre cuando escribió: «Vivimos en la era de las bacterias (la

misma que fue en el comienzo, es ahora y siempre será, hasta que nuestro mundo se acabe)». [\[8\]](#) Este es el contexto de la biología humana en todos los planos, del primero al último.

El microbioma humano

Pensemos por un momento en nuestros órganos vitales. El corazón, el cerebro, los pulmones, los riñones y el hígado son estructuras complejas que llevan a cabo funciones esenciales que nos mantienen con vida. Cada momento del día y de la noche bombean fluidos, transportan desechos, distribuyen aire y alimentos, y transmiten las señales que nos permiten sentir y desenvolvernos en el mundo. Cuando cualquiera de esos órganos falla, por enfermedad o traumatismo, morimos. Así de simple.

Pero ¿y si dijera que tenemos otro «órgano» vital que nos ayuda a mantenernos vivos y que nunca hemos visto? Este órgano es invisible. Está en todas partes, sobre todo dentro de nosotros, pero solo recientemente hemos empezado a apreciar el papel fundamental que desempeña para mantenernos sanos.

Tal vez lo más notable de esta parte de nuestro cuerpo sea que parece completamente ajena a nosotros. No se deriva de nuestros sistemas celulares, por supuesto humanos, diseñados por nuestros genes humanos. Más bien está compuesta por billones de diminutas formas de vida: los microbios y sus parientes, de los que venimos hablando. Aunque llamar «órgano vital» a este conjunto de microbios parezca estar fuera de lugar, a nivel funcional el microbioma no es más que eso. A diferencia del corazón y del cerebro, su desarrollo no comienza en el embrión, sino inmediatamente después del nacimiento. Y continúa desarrollándose durante los primeros años de vida

mediante la adquisición de más microbios de las personas que nos rodean. Pero no nos dejemos engañar. Perder todo nuestro microbioma sería casi tan malo como perder nuestro hígado o nuestros riñones. A menos que viviéramos en una burbuja, no duraríamos mucho.

Los microbios que viven en nosotros no son una mezcla al azar de todas las especies presentes en la Tierra. Cada criatura ha coevolucionado con su propia colección de microbios, que cumple muchas funciones metabólicas y protectoras. En otras palabras, trabajan para nosotros. Hay un microbioma de la estrella de mar y uno del tiburón, incluso un microbioma de la esponja. Reptiles como las lagartijas, las serpientes y los dragones de Komodo tienen cada uno su propio microbioma. Cada búho, paloma y mirlo alberga un conjunto de «bichos» propios de su especie. Si esta sobrevive, ellos sobreviven. También los tienen los mamíferos, desde los pequeños lémures hasta los delfines, los perros y los humanos; todos están llenos de microorganismos especializados que los mantienen vivos y sanos.

Estos microbios prestan servicios esenciales a los animales en que habitan. Son simbioses que ayudan a sus huéspedes a cambio de alojamiento y alimento.[\[1\]](#) Las termitas pueden digerir la madera solo por las bacterias que viven en sus entrañas. Las vacas absorben los nutrientes de la hierba que comen gracias a las bacterias que viven en sus cuatro estómagos. Los áfidos, pequeños insectos que viven en las plantas, tienen microbios residentes en su aparato digestivo, entre ellos un grupo llamado *Buchnera*, que comenzaron a vivir en su interior hace más de 150 millones de años. Poseen genes metabólicos clave que son capaces de fabricar proteínas, lo cual les permite usar la savia rica en azúcar de las plantas como fuente de alimento. A su vez, los áfidos proporcionan un buen hogar a los microbios del género *Buchnera*. Todo son ventajas. Los científicos han confeccionado los árboles genealógicos evolutivos del género *Buchnera* y de los áfidos. Cuando comparamos las

estructuras de los dos árboles, vemos que son casi idénticas. La probabilidad de que esto pueda haber ocurrido por azar es infinitesimal. La única respuesta es que coevolucionaron; los áfidos y sus bacterias residentes han determinado recíprocamente su evolución durante más de cien millones de años.[2]

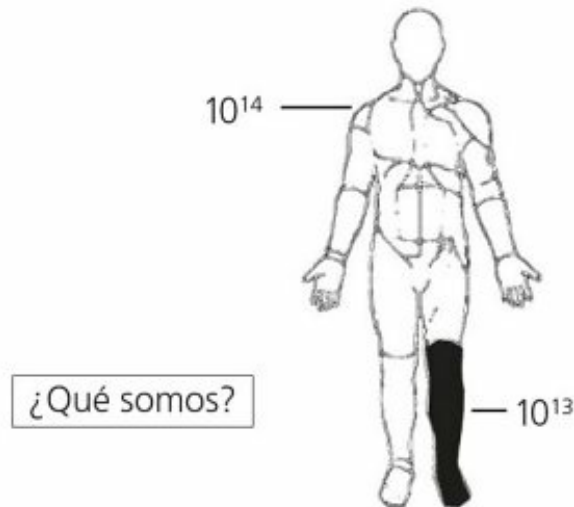
Una inspección minuciosa del microbioma de los mamíferos revela que, así como los genes que fabrican nuestros glóbulos rojos y proteínas son comparables a los genes de similar función de otros mamíferos, nuestros microbios también son parte de un árbol genealógico más grande. En ese sentido, la composición microbiana puede considerarse un marcador de linaje, y nos ayuda a explicar por qué nos parecemos más a los monos que a los bóvidos.[3] Esto plantea una cuestión interesante. ¿Son nuestros genes de mamíferos o nuestros genes microbianos los que nos hacen parecernos a los monos? Siempre hemos supuesto que son los primeros, pero tal vez sean los últimos. Lo más probable es que sea la suma de ambos.

Tal como lo hemos descrito, nuestro cuerpo es un ecosistema muy parecido a un arrecife de coral o a una jungla tropical, una compleja organización compuesta de formas de vida interactivas. Y, como en todos los ecosistemas, la diversidad es fundamental. En una jungla se refiere a los diferentes tipos de árboles, enredaderas, arbustos, plantas florales, helechos, algas, aves, reptiles, anfibios, mamíferos, insectos, hongos y gusanos. Una gran diversidad protege a todas las especies del ecosistema, porque sus interacciones crean robustas redes de aprovechamiento y circulación de recursos. Su pérdida conduce al debilitamiento o a la ruina del sistema cuando desaparecen especies clave, cuya abundancia relativa tiene un efecto desproporcionadamente grande en el medio.

Así, cuando hace setenta años se eliminaron los lobos del Parque Nacional de Yellowstone, la población de alces se disparó. De pronto podían ramonear seguros en los sauces que había a orillas de la mayoría de los ríos hasta

desnudarlos. Las aves cantoras y los castores, que dependían de los sauces para anidar y construir diques, menguaron. Y como esto redujo el caudal de los ríos, las aves acuáticas abandonaron la región. Sin los cadáveres dejados por lobos, las poblaciones de cuervos, águilas, urracas y osos disminuyeron. Más alces conllevaba menos bisontes debido a la competencia por los pastos. Los coyotes regresaron al parque y se comieron los ratones de los que dependían muchas aves y los tejones. Y así sucesivamente. Una densa red de interacciones quedó perturbada cuando una especie clave fue eliminada. Este proceso observado en la naturaleza se ha dado también en nuestro microbioma, donde la desaparición de la bacteria estomacal *H. pylori*, que ha colonizado a los humanos desde tiempos inmemoriales, constituye una seria advertencia.

El cuerpo humano está compuesto de unos treinta billones de células, pero alberga más de cien billones de bacterianas y fúngicas, microbios amigos que coevolucionaron con nuestra especie. Pensemos esto: en este momento en nuestro cuerpo las células bacterianas superan sustancialmente en número a las humanas. Entre el 70 y el 90 por ciento de todas las que albergamos no son humanas. Se encuentran en cada centímetro de la piel, en la boca, la nariz y los oídos, en el esófago, el estómago y, sobre todo, el intestino. Las mujeres tienen una gran variedad de bacterias en la vagina.



De los cincuenta filos de bacterias conocidos en el mundo, entre ocho y doce han sido encontrados en humanos.[\[4\]](#) Pero seis de ellos, incluidos los Bacteroidetes y los Firmicutes, representan el 99,9 por ciento de las células bacterianas del cuerpo humano. Los microbios que más prosperan —los ganadores cuando se trata de convivir con nosotros—, que descienden de estos pocos linajes, constituyen el núcleo de un microbioma humano. Con el tiempo desarrollaron capacidades especiales que les permitieron prosperar en y sobre determinados nichos del cuerpo humano. Capacidades como las de sobrevivir a la acidez, aprovechar ciertos alimentos y preferir condiciones de sequedad frente a las de humedad o viceversa.

Colectivamente, estas bacterias pesan alrededor de 1,4 kilogramos, lo mismo que nuestro cerebro, y es posible que sean de diez mil especies distintas. Ningún zoológico estadounidense contiene más de mil especies. El zoológico invisible que hay en nuestro cuerpo es mucho más diverso y complejo.

Cuando estábamos en el seno materno no teníamos bacterias,[\[5\]](#) pero durante el parto y después de él fuimos colonizados por billones de microbios. Más adelante nos detendremos en este asombroso proceso. Los microbios pasan de cero a billones en poco tiempo. Durante los primeros tres años de

vida hay una sucesión bien orquestada, desde los fundadores hasta los habitantes posteriores.[\[6\]](#)

Finalmente se asienta una población única de microbios residentes en cada punto de las superficies internas y externas de nuestro cuerpo. El pliegue de los codos y los espacios entre los dedos de los pies son hogar de especies diferentes.[\[7\]](#) Las bacterias, los hongos y los virus de los brazos son distintos de los de la boca y el colon.

La piel es un gran ecosistema, un poco más grande que media plancha de contrachapado, con una superficie de alrededor de 1,8 metros cuadrados de llanos, pliegues, canales y recovecos. La mayoría de estos espacios son pequeños, incluso microscópicos. Cuando nuestra piel, de aspecto tan suave, se observa muy de cerca, se parece más a la superficie de la Luna, llena de cráteres con elevaciones y valles. La clase de microbios que fijan su residencia en un área depende de si esta es grasienta, como la cara, húmeda, como la axila, o seca, como el antebrazo. Las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos tienen sus propios microbios. Algunas de nuestras bacterias comen piel muerta, otras humidifican a partir de los aceites segregados por la piel y unas terceras impiden que las bacterias y los hongos dañinos invadan nuestro cuerpo.

En cuanto a la nariz, los investigadores han encontrado recientemente la firma de muchos patógenos (microbios causantes de enfermedades) que viven en paz en las fosas nasales de las personas sanas. Uno de ellos, *Staphylococcus aureus*, tiene bastante mala fama. Puede causar forúnculos, sinusitis, intoxicación alimentaria e infecciones sanguíneas. Pero su presencia en la nariz también puede ser del todo benigna si solo se ocupa de sus propios asuntos. En cualquier momento, al menos un tercio de nosotros, o tal vez más, podríamos llevarlo dentro.

El tubo digestivo es el lugar donde viven la mayor parte de nuestros

microbios, empezando por la boca. Si nos miramos al espejo, enseguida veremos que en ella hay zonas discretas, como los dientes, la lengua, los carrillos y el paladar. Cada uno de estos sitios tiene múltiples superficies, como las de las partes superior e inferior de la lengua. Lo mismo ocurre con los dientes, además de la parte que se adentra en la encía. Podemos decir que en cada superficie hay una población diferente de bacterias que normalmente viven en la boca. Sabemos mucho sobre esto gracias al Proyecto Microbioma Humano (HMP, por sus siglas en inglés), un programa de cinco años promovido por los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses en 2007. Uno de los objetivos del HMP era secuenciar el material genético de microbios tomados de casi 250 adultos jóvenes y sanos.[\[8\]](#) Y uno de los mensajes que el proyecto nos ha transmitido es que, si bien el censo general de las bacterias presentes mostraba muchas similitudes entre los miembros del grupo, el de cada individuo era único. Nuestras diferencias microbianas superan con creces las que pueda haber entre los genes humanos. Nuestros microbios son muy personales —una realidad sobre la que volveremos a menudo—. Aun así, hay principios generales de organización. Podemos considerarlos en el tubo gastrointestinal.

El HMP hizo un amplio muestreo de la boca. Ciertas familias de microorganismos eran comunes en muchos sitios, como las veillonellas, los estreptococos y las porfiromonas, pero su distribución variaba mucho. Y otros microorganismos estaban presentes solo en un área limitada.

La zona más poblada de la boca es el surco gingival, un intersticio situado entre el diente y la encía. Está repleto de bacterias, muchas de las cuales son anaerobias (no toleran el oxígeno;[\[9\]](#) las puede matar). Parecerá una contradicción que alberguemos en la boca una gran población de bacterias sensibles al oxígeno, que se encuentra en el aire que circula constantemente por ella, pero es la verdad. Esto nos dice que hay nichos especiales, algunos

muy pequeños, donde las bacterias anaerobias pueden prosperar.

Alguna vez nos hemos preguntado por qué el aliento huele diferente cuando nos despertamos por las mañanas. La respuesta es que, cuando dormimos, solemos respirar por la nariz y, al no circular el aire por la boca, la población de bacterias anaerobias aumenta. Estas producen los compuestos químicos, a menudo volátiles, que causan ese «aliento mañanero». Cuando nos cepillamos los dientes, eliminamos pequeños restos de comida y poblaciones enteras de bacterias. Estas disminuyen en número, y su distribución censal cambia. Este ciclo se repite a lo largo del día.

No es solo en la boca donde los microbios producen olores. También lo hacen allí donde estén, y de hecho están en todas partes. En algunos lugares, como las axilas y las ingles, las concentraciones microbianas son muy elevadas, y en estas poblaciones dominan microbios que producen sustancias particularmente malolientes. Aunque existen industrias dedicadas a fabricar productos para controlarlos, estos no son accidentales. Desde los insectos hasta nosotros, los olores microbianos nos identifican a todos. Indican quiénes son nuestros amigos, nuestros parientes, nuestros enemigos y nuestros amantes o compañeros potenciales, y nos dicen qué momento puede ser bueno para aparearse. Las madres conocen el olor de sus hijos y viceversa. El olor es importante, y su origen es sobre todo microbiano. Incluso determina quién es atractivo para los mosquitos.[\[10\]](#) Una vez que entendamos por completo cómo funcionan, podríamos aprovechar esa información para hacernos más invisibles o repulsivos a esas plagas. Pero me he salido del tema.

Después de abandonar la boca, donde los dientes, la saliva, las enzimas y las bacterias amistosas comienzan a desintegrar la comida, esta pasa al esófago, un largo tubo que separa la boca y la faringe del estómago. Nadie pensó que habría bacterias en el esófago hasta 2004, cuando encontramos en él una rica comunidad microbiana de decenas de especies.[\[11\]](#)

La comida pasa luego al estómago, donde comienza la digestión con la ayuda del ácido y las enzimas digestivas. A pesar de la fuerte acidez, las bacterias también viven allí, entre ellas *H. pylori* (mencionado anteriormente), que por lo general es dominante cuando está presente. También se pueden encontrar otras especies en menor abundancia. El estómago produce hormonas como si fuese una glándula más, como pudiera serlo la tiroidea. Su pared contiene células inmunitarias que ayudan a combatir infecciones, igual que el bazo, los ganglios linfáticos y el colon. *H. pylori* desempeña un papel en la producción de ácido y hormonas, así como en el estado de inmunidad.

La siguiente estación es el intestino delgado, un largo tubo que contiene los principales elementos —detergentes, enzimas, transportadores— para descomponer el alimento y permitir su absorción. Aquí es donde se digiere la mayor parte de la comida. Las bacterias también están presentes ahí, aunque en cantidades relativamente pequeñas, tal vez porque unos niveles elevados de actividad microbiana podrían interferir con las funciones críticas de la digestión y la absorción de nutrientes.

Finalmente, lo que queda de la comida alcanza el colon, donde encuentra bacterias por todas partes. La gran mayoría de nuestros microbios viven ahí. Las cantidades son asombrosas. Un mililitro de contenido del colon (y tenemos varios miles de mililitros) incluye muchas más bacterias que personas hay en la Tierra. El colon alberga un universo de bacterias densamente comprimido y químicamente activo que nos acompaña durante toda la vida. Podríamos entenderlo como una parte de la negociación esencial de la vida: brindamos alojamiento y comida a las bacterias, y ellas nos ayudan a mantenernos vivos. Pero esa simplificación no es del todo cierta. Muchos miles de personas han perdido el colon y todas sus bacterias debido a una enfermedad o lesión y, sin embargo, pueden llevar una vida sana durante decenios; lo cual indica que, si bien este océano de bacterias es muy útil, no es

esencial. (Como ya se ha mencionado, no se puede decir lo mismo del microbioma completo; su pérdida total probablemente sería catastrófica.)

Los microbios del colon descomponen las fibras y digieren el almidón. En cierto sentido, todo lo que ha llegado hasta el final del intestino delgado está a punto de salir por ser indigerible. Pero las hambrientas bacterias del colon pueden metabolizar una buena parte de ese contenido. Pueden digerir las fibras de una manzana que ha pasado por el intestino delgado y convertirlas en alimento —principalmente para ellas—, pero algunos de sus productos, en especial las moléculas llamadas «ácidos grasos de cadena corta», se liberan y alimentan de verdad al cuerpo humano, empezando por las células de la pared del colon. Nos nutren a nosotros, sus anfitriones.

Las bacterias del colon extraen hasta un 15 por ciento de las calorías de nuestra comida y las utilizan para alimentarnos. Como todos nuestros microbios residentes, son algo más que invitados casuales; nosotros hemos coevolucionado con ellos para ayudarnos mutuamente. Entre todos los mamíferos, incluso aquellos que se separaron unos de otros hace decenas de millones de años, hay similitudes extraordinarias entre los tipos de bacterias del colon y sus funciones.[\[12\]](#)

El medio intestinal es cálido, húmedo y rezumante, con numerosos «barrios» diferentes ocupados por microbios especializados. Los que producen ciertas vitaminas pueden vivir en nichos particulares, mientras que aquellos que convierten fécula en azúcares simples pueden vivir en barrios mucho más grandes. Pero hay competencia. Como en una ciudad, también hay zonas de aparcamiento y plazas en escuelas privadas. Muchas bacterias hambrientas de los mismos nutrientes están equipadas con enzimas idénticas, y como los leones y los guepardos, que acechan a la misma presa, compiten enérgicamente por alimentos similares. Da la impresión de que muchas quieren meterse en las mismas capas de mucosidad suaves y utilizar los

mismos y escasos escondrijos para protegerse de la intensa lluvia de ácido estomacal o de bilis. Mientras tanto, muchas células del revestimiento del tubo gastrointestinal se desprenden diariamente, por lo que el escondite de hoy puede ser mañana el barco que naufraga. Al final, cuando los últimos productos de la digestión abandonan el cuerpo en forma de heces, se expulsa una mezcla de bacterias junto con las células gastadas del tubo intestinal. Esta mezcla y sus fragmentos, además del agua, constituyen el grueso de las deposiciones.

Para hacernos una idea de su importancia en nuestro metabolismo, hemos de tener en cuenta que casi todos los compuestos químicos presentes en el torrente sanguíneo son producto de las actividades microbianas.[\[13\]](#) Las bacterias también digieren la lactosa, producen aminoácidos y descomponen la fibra de las fresas o, para quien coma sushi, de las algas marinas.

Con estos productos, nuestros microbios nos ayudan a mantener estable la presión arterial a través de receptores especializados ubicados en los vasos sanguíneos (curiosamente, también se encuentran en la nariz). Estos sensores detectan pequeñas moléculas creadas por los microbios que recubren el intestino. Su respuesta a estas regula la presión arterial. Así, después de comer, la tensión puede bajar. ¿Habrá algún día mejores tratamientos para la hipertensión gracias a estas bacterias? Es muy posible.

Las bacterias metabolizan los medicamentos. Por ejemplo, millones de personas de todo el mundo toman digoxina, un derivado de la dedalera, para tratar diversas afecciones del corazón. La cantidad de este medicamento que entra en el torrente sanguíneo depende de la composición del microbioma de cada persona; el intestino es el lugar donde la digoxina se somete a su primer procesamiento químico para luego ser absorbida.[\[14\]](#) Las variaciones en este proceso tienen consecuencias. Si los niveles son demasiado bajos, el medicamento no funciona. Si son demasiado altos, el paciente puede padecer

problemas cardiacos adicionales, cambios en la visión de los colores y dolor estomacal. En el futuro, los médicos podrán controlar la cantidad de digoxina que llega a la sangre reduciendo o aumentando los microbios intestinales.

Algunas de nuestras bacterias producen vitamina K, que es necesaria para la coagulación de la sangre, pero que nuestras células no producen. Puede que evolutivamente haya sido mejor para el cuerpo humano dejar que las bacterias produzcan la vitamina K que cargar con todos los costes metabólicos de fabricarlo él mismo. Entonces, nuestros antepasados, que adquirieron las bacterias productoras de vitamina K, fueron seleccionados frente a otros de nuestros primos que tenían que fabricarla u obtener de las plantas una cantidad sustancial. En este sentido, nuestros antepasados dejaron una función metabólica clave en manos de nuestras bacterias. Nosotros las acogemos y alimentamos, y ellas nos ayudan a coagular nuestra sangre; un trato magnífico.

Algunos de nuestros microbios incluso fabrican un «diazepam» endógeno. Las personas que mueren de cáncer de hígado a menudo entran en coma. Pero si se les administra un agente que inhibe las benzodiazepinas (el diazepam es una de ellas), se despiertan. Esto se debe a que un hígado sano descompone una forma natural de diazepam que fabrican los microbios en el intestino, pero un hígado enfermo no, y el de cosecha propia va directamente al cerebro y adormece al paciente.[\[15\]](#) Otros microbios que sabemos que habitan en las montañas de Nueva Guinea permiten a sus huéspedes vivir con una dieta basada en un 90 por ciento en la batata, un tubérculo con escasas proteínas. [\[16\]](#) Al igual que las bacterias que viven en las raíces de las leguminosas, los microbios intestinales de estas tribus de Nueva Guinea son capaces de fabricar proteínas a partir de la batata. Convierten o «fijan» el nitrógeno atmosférico que encuentran en el intestino de los montañeses para producir aminoácidos.

En las mujeres, las bacterias colonizan y protegen la vagina. Hasta hace poco, los investigadores médicos creían que solo un grupo de bacterias, los lactobacilos, protegían la vagina de las mujeres en edad reproductiva contra patógenos como los que causan infecciones fúngicas. Y, de hecho, los lactobacilos protegen la vagina produciendo ácido láctico, lo que reduce su pH y la hace ligeramente ácida y menos hospitalaria para los patógenos. Se supuso que las mujeres cuya vagina estuviera poblada por diferentes bacterias serían más propensas a las afecciones vaginales. Pero ahora que se tienen las secuencias del ADN de las bacterias vaginales de cientos de mujeres sanas, se sabe que hay cinco tipos principales de microbiota vaginal, solo en cuatro de los cuales domina un *Lactobacillus* concreto. El quinto tipo básicamente carece de él.[\[17\]](#) Una mujer con este tipo de microbiota tiene varias especies bacterianas codominantes en su vagina, pero, en contra de ciertas creencias muy arraigadas, esto no la hace más propensa a las afecciones vaginales, y no es parte de una exigua minoría. Alrededor de un tercio de todas las mujeres tienen esta mezcla de microbios vaginales supuestamente anómala.

Las mujeres sin lactobacilos tienen un pH vaginal ligeramente más alto, pero sus bacterias son tan buenas para crear un ambiente hostil a los intrusos como los lactobacilos. Es probable que este tipo de sustitución funcional se produzca en partes de todo el cuerpo, con bacterias diferentes realizando el mismo trabajo en personas distintas.

Además, hemos aprendido que las poblaciones bacterianas en la vagina de cada mujer cambian con el tiempo. Por ejemplo, la bacteria *L. inners* puede dominar la mayor parte del mes, pero durante el periodo otra bacteria, *L. gasseri*, prosperará para volver a retirarse cuando termine la menstruación. Este patrón parece bastante sencillo, pero es una anomalía. El patrón más común es que no haya uno obvio. A veces, determinadas bacterias se tornan

dominantes en pleno ciclo menstrual, y al mes siguiente lo hacen al final del ciclo. A veces no hay cambios, y en otras ocasiones las especies de *Lactobacillus* se turnan para dominar en la vagina. En otros casos, dominan las bacterias «anómalas» para luego desaparecer sin causa aparente. Todavía estamos intentando resolver el misterio de lo que origina cambios tan drásticos.

Es probable que el servicio más importante que nos prestan nuestros microbios sea la inmunidad.

En realidad, constituyen un importante tercer brazo del sistema inmunitario. Primero existe la inmunidad innata, basada en el hecho de que la mayoría de los microbios con los que estamos en contacto tienen patrones estructurales que son «vistos» por las proteínas y las células que protegen nuestra superficie. Segundo, la inmunidad adaptativa, basada en el reconocimiento de estructuras químicas muy específicas. Y, en tercer lugar, la inmunidad microbiana, basada en los microbios que ya están en nuestro cuerpo y que residirán en él mucho tiempo, inhibiendo a los microorganismos forasteros a través de diversos mecanismos. Examinaremos con más detalle cada uno de ellos en los capítulos siguientes.

Las interacciones entre el sistema inmunitario y los microbios comienzan con el nacimiento, y se modelan mutuamente a lo largo de la vida. Esto tiene su lógica. Una propiedad esencial de los microorganismos residentes es que resisten a los invasores. Por lo general, los microbios amistosos son felices en los sitios donde viven y con la vida que llevan. No quieren que entren forasteros. Por ejemplo, cuando los invasores intentan afincarse en el intestino, deben atravesar primero la barrera del ácido estomacal, que está diseñada para matar a la mayoría de las bacterias; el ácido proviene del

huésped, pero su producción es estimulada por bacterias residentes, como *H. pylori*. Si un extraño llega al intestino, necesita encontrar una fuente de alimento, un lugar donde establecerse. Pero allí todo está abarrotado. Las bacterias residentes no van a renunciar a sus nichos, conseguidos con tanto esfuerzo, y se aferran a las paredes intestinales. Y, desde luego, no van a compartir su comida. Entonces secretan sustancias, incluidos sus propios antibióticos, que son venenosos para otras bacterias.

Algunos microbios invasores pueden ocupar un sitio durante unos días y luego desaparecer, algo que ocurre con mucha frecuencia. El caso es que los residentes mantienen bastante estable la situación. Cuando una persona besa a otra, muchos microorganismos de la segunda pasan a la primera. Pero al cabo de un tiempo —minutos, horas, días a lo sumo—, ambas volverán (en el plano microbiano) al estado anterior al beso. Hay excepciones: uno puede adquirir microbios patógenos de su amante (después hablaré de ellos). Pero nuestra capacidad para resistir a los invasores, incluso a los de alguien lo bastante atractivo como para besarlo, suele ser muy eficaz. Lo mismo vale para las relaciones sexuales. En estas no solo hay un intercambio de fluidos, sino también de microbios, y se producen cambios en ambos anfitriones. Pero, pasado un tiempo, los dos amantes vuelven a estar como antes, como si nada hubiese sucedido (en el plano microbiano). Es posible que algunos microbios puedan migrar con regularidad entre los dos, pero hasta ahora no tenemos datos sobre ellos; con la excepción de los patógenos, que a menudo han desarrollado técnicas para propagarse entre huéspedes individuales.

Puede incluso que los cambios en la dieta no alteren demasiado nuestros microbios. Durante bastante tiempo —meses, años—, la composición del microbioma intestinal de una persona es relativamente estable,[\[18\]](#) pero es

diferente de la que tiene el resto de la gente. En un pequeño estudio, un grupo de personas siguió a diario durante dos semanas una dieta mediterránea: alto contenido en fibra, cereales integrales, judías o lentejas secas, aceite de oliva y cinco raciones de frutas y verduras. Esta dieta está muy asociada a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se obtuvieron muestras de sangre de los sujetos para un análisis de los lípidos que se han correlacionado con las cardiopatías, así como de heces para determinar qué microbios estaban presentes antes y después de la dieta. Los investigadores descubrieron una disminución del colesterol total y un descenso del llamado «colesterol malo» o de las LDL; sin duda un buen resultado. Sin embargo, los microbios no cambiaron con la dieta. En vez de eso, cada persona parecía tener una firma microbiana única, igual que una huella dactilar. La firma persistió incluso después de manipular su dieta. Pero, en otros estudios dietéticos, los cambios en las poblaciones microbianas fueron más significativos.[\[19\]](#) En una investigación reciente se pasó de una dieta exclusivamente vegetal a otra exclusivamente animal, y los cambios que se produjeron fueron notables, pero solo duraron mientras la persona seguía la dieta especial.[\[20\]](#) No sabemos si, de haber continuado la dieta durante un año, los cambios habrían sido permanentes. Habrá que llevar a cabo muchos más estudios para comprender mejor los efectos de la dieta sobre los microbios intestinales. Por ahora, parece que las proporciones relativas de las diversas bacterias intestinales aumentan y disminuyen dentro de unos límites. La investigación trata ahora de determinar esas fronteras y de averiguar hasta qué punto difieren entre los individuos y en qué medida cambian a lo largo de su vida.

Si el ser humano es huésped de cien billones de microbios y cada microbio es una pequeña máquina genética, ¿cuántos genes pululan en el interior de nuestros microbios residentes y qué hacen esos genes?



Como he señalado anteriormente, uno de los objetivos del Proyecto Microbioma Humano de los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses era la secuenciación del material genético microbiano obtenido de adultos jóvenes y sanos. No solo se efectuó un censo que revelase qué microbios estaban presentes («quién hay ahí»), sino también cuáles eran sus genes y sus funciones («que hay ahí»). Los principales hallazgos indican que nuestros microbios tienen millones de genes únicos. La estimación más reciente es de dos millones;[\[21\]](#) nuestro genoma tiene, en comparación, alrededor de veintitrés mil genes.[\[22\]](#) En otras palabras, el 99 por ciento de los genes únicos que hay en el cuerpo humano son bacterianos, y solo el 1 por ciento son humanos. Nuestros microbios no son simples pasajeros; son metabólicamente activos. Sus genes codifican sustancias que los benefician. Sus enzimas pueden producir amoníaco, vinagre, dióxido de carbono, metano o hidrógeno que otros microbios utilizan como fuente de alimento, y también producen —de un modo que aún tratamos de averiguar— muchos otros productos más complejos que nos benefician a nosotros.

Un reciente estudio realizado por un nutrido grupo de científicos en Europa (comenzó como el consorcio MetaHIT) demostró algo más. Según el censo

realizado en casi trescientos europeos, el número de genes bacterianos únicos en el intestino de los sujetos variaba considerablemente.[\[23\]](#) La distribución de individuos no era normal; no era una curva de campana. Más bien, los investigadores pudieron distinguir dos grupos. El grupo mayor, compuesto por el 77 por ciento de los individuos, tenía de promedio unos ochocientos mil genes, y el grupo restante tenía unos cuatrocientos mil. Que hubiera dos grupos distintos era algo que no se esperaba. Pero la observación más interesante fue que las personas con menos genes microbianos eran más propensas a la obesidad. Más adelante ahondaremos en este resultado sorprendente.

Comprender la estructura ecológica de los microbios que residen en nosotros es una tarea complicada. En un gran ecosistema, por ejemplo un bosque, los ecólogos pueden observar directamente cómo se comportan e interactúan numerosos individuos y especies a escala diaria, estacional y anual. Pero todavía no podemos estudiar los ecosistemas microbianos de la misma manera. Más arriba dijimos que uno de nuestros mejores métodos actuales es contar e identificar todos los genes de una comunidad determinada; algo parecido a coger media hectárea de bosque, pasarla por una trituradora gigante y luego contar los fragmentos de hojas, madera, huesos, raíces, plumas y garras, y deducir de estos detritos lo que podamos sobre las especies del bosque y sus interacciones.

Podemos entender algunas funciones de nuestros genes bacterianos comparándolos con otros ya conocidos. Los hallazgos iniciales del Proyecto Microbioma Humano y del programa europeo MetaHIT explican en gran parte las funciones de los genes encargados de las «tareas domésticas», como las llamamos por ser rutinarias y necesarias para la vida. Abundan, por ejemplo, los genes que fabrican y mantienen la pared celular, ya que todas las bacterias

tienen que construir la suya propia. Las bacterias han de tener genes que les permitan replicar su propio ADN para poder reproducirse. Además, han sido identificados los genes que codifican una enzima esencial, la ADN polimerasa, necesaria para producir nuevas cadenas. Los humanos tenemos bastantes tipos de este último gen, mientras que en nuestros microbios residentes podemos encontrar miles, cada uno ligeramente distinto dependiendo de la bacteria de la que provengan.

También hay diferencias menos sutiles en los genes de los microbios encontrados en varias zonas del cuerpo. Mientras que los genes encargados de las tareas domésticas permanecen constantes, las bacterias de la piel tienen más genes relacionados con las grasas que las que viven en el colon. Las bacterias vaginales tienen genes para ayudar a crear y conservar el entorno ácido. A estas alturas de nuestro conocimiento, podemos asegurar que las bacterias cumplen funciones especializadas en cada uno de los nichos habitables del cuerpo, y que las diferencias son mucho mayores que las observadas en el genoma humano. Por ejemplo, la diferencia de estatura entre el adulto más alto y el más bajo de la Tierra puede ser del doble o el triple. En cambio, los microorganismos de un microbioma típico pueden variar, en su representación individual, en unos asombrosos diez millones de aspectos.[\[24\]](#) La especialización bacteriana es impresionante, y constituye un reino en gran parte inexplorado en cuanto a lo que nos hace individualmente distintos en relación con la salud, el metabolismo, la inmunidad y hasta el conocimiento.

Aunque todavía nos queda por determinar la función de entre un 30 y un 40 por ciento de los genes bacterianos identificados por los grandes proyectos, sabemos que algunas especies son raras y podrían extinguirse. Como ocurre con los microbios vaginales, las poblaciones bacterianas pueden ser extremadamente dinámicas. La cantidad de células que representa a una especie en particular puede variar desde, digamos, una sola célula hasta un

billón. Supongamos que un animal está expuesto a un nuevo alimento que contiene un compuesto químico antes desconocido para su organismo.[\[25\]](#) La especie bacteriana en ese momento representada por un centenar de células podría ascender, tras el cambio producido en el ambiente intestinal por el nuevo alimento, a miles de millones de células al cabo de unos días. Y si a unas bacterias numéricamente dominantes les falta un alimento preciado, u otras hambrientas compiten con ellas por ese alimento, su número puede descender en miles de veces o aún más. Su resistencia se debe a este dinamismo y esta flexibilidad que hallamos en el corazón del microbioma. Pero la especie representada por un centenar de células en condiciones normales no dispone de un gran margen de error. Podría encontrarse con un antibiótico que la eliminase de forma permanente.

Llamo a estas especies excepcionales «microbios de contingencia». No solo pueden aprovechar las sustancias químicas inusuales de los alimentos (algo que las bacterias más comunes no pueden hacer), sino que además pueden proporcionar protección genética contra amenazas, como una plaga antes desconocida para los humanos. Yo veo aquí una luz roja intermitente. La diversidad es esencial. ¿Qué pasa si perdemos estas especies que podrían ser vitales? ¿Qué ocurriría si las especies clave para los humanos desapareciesen? ¿Habría efectos en cascada que conducirían a extinciones secundarias?

El hecho de que podamos convivir con bacterias encierra una serie de profundas cuestiones. ¿Por qué no nos eliminan? ¿Por qué las toleramos? ¿Cómo hemos logrado mantener una relación estable con nuestros microbios en el mundo de la voraz competencia darwiniana?

La teoría de los bienes públicos nos proporciona algunas pistas. Un bien

público es algo que todos compartimos, como el aire limpio que respiramos en la costa, un día soleado, una calle construida con nuestros impuestos o nuestra emisora de radio pública favorita. Pero nada es realmente gratis. La radio pública debe financiarse, y aunque el aire limpio sea público, nuestro automóvil emite contaminantes que afectan a la pureza de ese aire. Mi respiración y la conducción acontecen en el mismo espacio.

En una sociedad que funcione sin problemas, se espera que cada individuo contribuya al interés público. Podemos escuchar la radio pública y no soltar un euro por ella, pero si todos hiciéramos eso se iría a la quiebra. Si todos tuviéramos un coche muy contaminante, el aire y la luz solar comunes se degradarían. En este sentido, a las personas que usan un bien público pero no contribuyen suficientemente a su mantenimiento, o que incrementan el gasto común, podemos considerarlas «tramposas»; se benefician, pero no pagan la parte que les corresponde.

No obstante, en la jungla, donde la «supervivencia del más apto» rige soberana, «hacer trampa» parece una estrategia bastante buena. El tramposo podría poner más huevos o encontrar mejores zonas de anidación y tener más éxito (más descendencia) durante generaciones, ya que su relación de coste y beneficio le es más favorable. El tramposo tiene una ventaja selectiva. Pero, si los tramposos siempre ganasen, la cooperación se iría al garete. ¿Por qué no hace trampa todo el mundo y no pagan por la radio pública? ¿Cómo podrían convivir diferentes formas de vida cuando infringir las reglas conlleva una ventaja selectiva? Hacer trampa puede hundir todo el sistema.

Sin embargo, la cooperación es patente adondequiera que miremos: las abejas y las flores, los tiburones y los peces piloto, las vacas y sus bacterias del rumen, que les permiten crear energía a partir de la hierba,^[26] las termitas, los áfidos, etc. Hasta donde sabemos, los rumiantes han existido durante millones de años, e insectos como las termitas y los áfidos aún más

tiempo. Esto nos indica que los tramposos no siempre ganan, pues, sencillamente, las penas por hacer trampa son lo bastante severas como para que hacerlo suponga una desventaja y los tramposos no triunfen. Muchos conductores circularían a una velocidad excesiva si ello no tuviera consecuencias. Las penas funcionan.

Lo mismo vale para nosotros y nuestros microbios. La selección natural favorece a los huéspedes que tienen un sistema de castigos que no puede ser eludido; a mayores trampas, mayores penas. Tales sanciones pueden bloquear las ganancias «ilícitas». Así, una bacteria en el intestino de una termita que sobrepase sus límites puede desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria que la ponga de nuevo en su sitio. Esto funciona, pero puede ser costoso para el huésped tener semejante sistema. Uno podría morir en su lucha contra las bacterias tramposas con una respuesta inmunitaria demasiado agresiva. Cuando el huésped muere, mueren también todos sus habitantes. Y cuando esto sucede todos los genes, tanto del huésped como de sus microbios residentes, se pierden para toda la posteridad. Entonces vienen otras termitas que no tienen tramposos y toman el nicho desocupado de su congénere recién desaparecido. La tensión entre la competencia y la cooperación se representa en mil escenas.

La teoría de juegos, impulsada por el gran economista y matemático John Nash (cuya vida se ha contado en el libro y la película *Una mente maravillosa*), arroja luz sobre el fenómeno de la cooperación, sobre la razón de que los sistemas coevolucionados seleccionen al parecer a individuos que suelen jugar respetando las reglas. Es una forma de entender el comportamiento en entornos sociales; cómo las personas toman decisiones para optimizar los resultados y cómo funcionan los mercados. Nash imaginó una situación que desde entonces se conoce como el «equilibrio de Nash». Este se puede resumir como una estrategia en un juego con dos o más

jugadores en el cual el resultado se optimiza siguiendo las reglas; si se hace trampa, el resultado es peor que si se juega limpio.[\[27\]](#)

Los ecosistemas que han durado mucho tiempo, como nuestros cuerpos, han resuelto esta tensión fundamental entre conflicto y cooperación. Hemos perseverado. Pero esta teoría es relevante si consideramos nuestro mundo en constante cambio, y ello significa que la cooperación es frágil; no la perturbemos o se acabará. Me preocupa que, con el uso excesivo de antibióticos, al igual que de otras prácticas ahora comunes, como las cesáreas, hayamos entrado en una zona peligrosa, una tierra de nadie entre el mundo de nuestro antiguo microbioma y un mundo moderno inexplorado.

El aumento de los patógenos

Cuando era estudiante de medicina, pasaba los veranos ayudando a un médico que se ocupaba de examinar a los trabajadores en un programa de Job Corps(1) en Virginia Occidental. Fue una gran experiencia, porque era un trabajo sumamente clínico. Aprendí a hacer exploraciones físicas cuidadosas a una gran cantidad de jóvenes, por lo general sanos. Mi maestro, el doctor Fred Cooley, era práctico, inteligente y divertido. Mi trabajo con él concluía hacia la una de la tarde, y así podía ir al hospital y trabajar con otros médicos atendiendo a todo tipo de pacientes. Como no tenían muchos estudiantes de medicina, me recibían con los brazos abiertos, y yo era un aprendiz con muchas preguntas.

Una tarde nos llamaron para ver a un niño de once años que había enfermado de gravedad y había sido hospitalizado. Vivía en el seno de una comunidad baptista muy pequeña y conservadora. Había estado perfectamente bien hasta un par de días antes, cuando empezó a sentir dolores; los síntomas eran fiebre y malestar estomacal. Al día siguiente, la fiebre aumentó y le dolía la cabeza. Al tercer día le aparecieron pequeños puntos violáceos por todo el cuerpo. Sus padres, asustados, lo llevaron al hospital. Hicieron bien. Los médicos del servicio de urgencias no tardaron en diagnosticarle fiebre maculosa de las montañas Rocosas (FMMR), una enfermedad causada por la picadura de una garrapata infectada con un tipo de bacterias llamadas rickettsias. Aunque primero se descubrió en el valle de Bitterroot, en Montana,

y de ahí su nombre, es mucho más común en la mitad oriental del país.

La bacteria se multiplica en el interior de las células que recubren los vasos sanguíneos, provocando una fuerte respuesta inmunitaria. Esto explica las erupciones, ya que los vasos sanguíneos se inflaman y se rompen. Y explica también el dolor de cabeza, ya que los vasos sanguíneos del cerebro se ven afectados, causando una forma de encefalitis.^[1] El niño empezó a tomar tetraciclina, un antibiótico que salva vidas. Si el tratamiento no se administra de inmediato o se inicia demasiado tarde, la FMMR es mortal hasta en el 30 por ciento de los casos.

Acompañé a los médicos para que lo vieran. Su habitación del hospital estaba a oscuras porque la luz le dañaba la vista, lo cual indicaba que su cerebro estaba afectado. Su cuerpo estaba cubierto de manchas moradas, más de lo que he visto en cualquier otra persona desde entonces. Algunas se juntaban, produciendo grandes placas de un color morado negruzco. Su cabello estaba apelmazado. Se hallaba empapado de sudor y se revolvía de un lado a otro con las manos atadas a las barandillas de la cama para no lastimarse ni dañar a otros. Gritaba a todo pulmón, tenía alucinaciones y padecía confusión. De vez en cuando decía alguna palabra reconocible, pero todas eran malsonantes: «Mierda, maldito cabrón, tetas, coño, joder». Esto era continuo. En un rincón de la habitación, sus padres se encogían de miedo. ¿Dónde había aprendido esas palabras? Sabíamos que esa falta de inhibición se debía a la encefalitis.

Afortunadamente superó la enfermedad. Fue mejorando de manera gradual, y recibió el alta cinco días después para completar el tratamiento en casa. No recordaba nada de lo que le había sucedido, pero estoy seguro de que sus padres nunca lo olvidaron —ni el horror de la enfermedad ni el milagro de la curación—.

Los patógenos como la rickettsia son microbios que causan enfermedades.

Provocan fiebre, escalofríos, malestar y dolores que dejan al enfermo postrado en cama durante días. Pueden matarlo, lenta o rápidamente. Y puede morir solo o junto a miles de otros enfermos. Por lo general los llamamos gérmenes, y desde su descubrimiento hace unos ciento cincuenta años hemos hecho todo lo posible para matarlos. Durante los últimos setenta hemos librado una agresiva batalla contra las bacterias patógenas empleando una gran cantidad de antibióticos para salvar millones de vidas en todo el mundo. Pero, para nuestro disgusto, esta batalla parece no tener fin. Las bacterias mutan a la velocidad del rayo, y se han vuelto resistentes a algunos de nuestros antibióticos más eficaces. Y es aún más preocupante que la batalla que libramos contra los patógenos ha tenido graves consecuencias imprevistas para nuestra salud y bienestar.

Pero antes de examinar esas consecuencias conviene saber qué estamos combatiendo. Además de poder dañarnos, los patógenos difieren en muchos sentidos, por ejemplo, en su naturaleza biológica. ¿Son bacterias? ¿Son virus? ¿Producen una toxina que daña nuestras células mientras viven separadas de ellas, en medio del tubo gastrointestinal, bombardeándonos como una fragata que lanza proyectiles por toda la costa? ¿O son como los marines y desembarcan agresivamente en la costa dañándonos?

Es tentador pensar que los patógenos son intrínsecamente malos, pero no es así. Al igual que los lobos de Yellowstone, son depredadores. Al ocuparse de su propia supervivencia, la mayoría de las veces infligen tremendos daños a los huéspedes en que habitan. En ocasiones el daño es accidental, y no es sino el precio del patógeno ocupándose de sus asuntos particulares. No obstante, en el caso de aquellos que están bien adaptados a su huésped, el daño tiene un propósito. Por ejemplo, la bacteria que causa la tuberculosis hace que los enfermos tosan para propagarse e infectar a otras personas. Del mismo modo, los ataques del virus de la rabia a la parte del cerebro relacionada con el

comportamiento agresivo de morder, sirven para su propagación a través de la saliva del animal infectado.

Como David Quammen señala en su libro *Spillover*, que trata sobre enfermedades infecciosas emergentes, pensamos en los depredadores como grandes bestias que devoran su presa desde el exterior, mientras que los patógenos son pequeñas bestias que devoran su presa desde el interior.^[2] Es una descripción bastante acertada.

Los esquimales creen que «los lobos mantienen sano al caribú». El caribú sano puede escaparse con facilidad de los lobos, por lo que estos persiguen a los miembros más débiles de la manada, les dan caza rápidamente y los despedazan para comérselos. Ellos reducen las manadas. Lo mismo pasa con los patógenos. En la actualidad hay siete mil millones de personas en el mundo, y muchas viven en condiciones de miseria y hacinamiento. Desnutridos, débiles y a menudo sin acceso a los medicamentos modernos, los humanos empobrecidos pueden ser presa fácil de los patógenos perniciosos de que hablamos en este capítulo. No digo que reducir la grey humana sea bueno, sino solo que esto siempre ha sucedido y seguramente continuará sucediendo.

Hay patógenos que simplemente se introducen bajo la piel a través de cortes y rasguños. Cuando una herida no se limpia como es debido, puede producirse una infección, pero esta es tratable; si es leve, basta con limpiarla, una tirita y un beso, y si es más seria, se requiere una limpieza profunda. A veces son necesarios los antibióticos. Estos casos son puro accidente. Los patógenos casi nunca se propagan a otra persona.

Algunos microorganismos que de ordinario no son muy patogénicos pueden desarrollar una virulencia extraordinaria y matar a individuos fuertes y sanos en muy poco tiempo. La mayoría de los humanos tienen *E. coli* en el intestino, y la mayor parte de sus cepas no les hacen ningún daño. Pero en 2011 hubo en Alemania un gran brote de infecciones por *E. coli* debido al consumo de coles

contaminadas. Al menos dos cepas de *E. coli* modificaron su material genético, convirtiéndose en bacterias extremadamente virulentas que infectaron a más de cuatro mil personas, dañaron los riñones de más de ochocientas, en algunos casos de manera permanente, y mataron a cincuenta.

[3]

Las enfermedades contagiosas son causadas por microorganismos que colonizan el cuerpo, donde se multiplican sin control y lo enferman. Pueden ser virus como los de la gripe, bacterias como las de la tosferina, hongos que crecen en las paredes de la boca o una variedad de organismos unicelulares llamados protistas, como una peligrosa ameba que causa disentería y diarrea sanguinolenta. Actualmente se conocen más de mil cuatrocientos patógenos que infectan a los humanos. Pueden ser de alta o baja virulencia. La rickettsia que causó la fiebre maculosa en aquel niño antes sano es un patógeno muy virulento, mientras que los tipos de microorganismos que producen enfermedades pulmonares crónicas pueden ser de baja virulencia. Causan enfermedades cuando una persona tiene alguna afección previa, y es menos probable que perjudiquen a otra perfectamente sana.

Al final, todos los microbios causantes de enfermedades contagiosas provienen de nuestros primos los primates, de los animales domesticados y, en otras formas cada vez más peligrosas, incluso de animales salvajes. Algunos «saltaron» de animales a humanos hace tantísimo tiempo que no podemos estar seguros de sus orígenes. Pero hay otras enfermedades que sí cabe rastrear: las plagas transmitidas por pulgas que viven en los roedores, la rabia procedente de los murciélagos, la gripe aviar o la enfermedad de Lyme, también transmitida por roedores, pero ahora a través de sus garrapatas. Algunos de los patógenos más letales son virus taimados que han aparecido mucho más recientemente: el ébola, el SRAG (síndrome respiratorio agudo grave), el hantavirus, el virus de Marburgo, la gripe porcina y la gripe aviar. Son

prácticamente imposibles de erradicar porque podemos entrar en contacto con los animales que los transportan en toda clase de situaciones. Cuando los vectores intermedios, como los mosquitos, contribuyen a transmitir enfermedades, como sucede con la malaria, la situación se vuelve especialmente complicada.

Algunos de los patógenos que infectan con mayor facilidad a los seres humanos ya no necesitan sus reservorios animales originales. En algún momento de su evolución, los virus de la viruela, la polio y el sarampión se especializaron en humanos; nos afectan solo a nosotros (y, por lo tanto, son susceptibles de ser erradicados por completo, como la viruela). Pero el gran homicida de los patógenos recientes, el VIH, que saltó de los chimpancés a los humanos, se transmite ahora de persona a persona a través de las relaciones sexuales y la sangre contaminada. Más de cien millones de personas se hallan actualmente infectadas por haber estado expuestas de manera casual. En el capítulo 15 expondré los motivos de mi preocupación por el hecho de estar favoreciendo las condiciones para que otros microbios pandémicos se propaguen por el aumento de las facilidades para viajar por todo el mundo y la disminución de nuestras defensas.

Durante la mayor parte de la historia y la prehistoria humanas, los patógenos causantes de las mayores epidemias del mundo —viruela, sarampión, gripe, peste, polio, cólera, tifus, escarlatina y difteria— no nos hicieron daño. No nos mataron. Esto tiene que ver con el tamaño de las poblaciones humanas. Cuando nuestros ancestros eran cazadores-recolectores en África central, vivían en pequeños grupos, tal vez de treinta a sesenta individuos, y se dispersaron ampliamente por la vasta sabana. Vivieron así durante unos dos millones de años antes de que apareciera *Homo sapiens*, hace alrededor de

doscientos mil años. Nuestra existencia en las civilizaciones, que comenzó hace unos ocho mil o diez mil años, es un punto y aparte en nuestra enorme prehistoria. Ese largo periodo nos hizo como somos hoy.

Nuestros antepasados eran autosuficientes. En tiempos de abundancia, los hombres aportaban bastantes piezas de caza para alimentar al grupo; las mujeres buscaban frutos, semillas y plantas. Pero, cuando el alimento escaseaba, la gente sufría. Los cazadores se agotaban tratando de encontrar presas, y las mujeres, desnutridas, dejaban de menstruar o de amamantar. Lo peor de todo era la persistencia de las grandes sequías, que hacía que grupos enteros se extinguieran sin dejar rastro. Las hienas y los buitres dejaban limpios los huesos de los cadáveres.

Sin embargo, desde nuestra perspectiva moderna aquella existencia precaria tenía una faceta buena: no había epidemias. Nuestros ancestros sufrían infecciones comunes, como las de gusanos parásito, que son afecciones crónicas no mortales. No había epidemias porque estos pequeños grupos vivían totalmente aislados, sin vecinos que trajeran bacterias o virus dañinos a su comunidad. Si, por casualidad, un individuo solitario con una enfermedad contagiosa llegaba a su asentamiento, las consecuencias podían variar: o que no sucediera nada, o que todo el grupo enfermara y muriera, o que algunos de los miembros enfermaran y el resto se volvieran inmunes. En cualquier caso, el patógeno no tenía adónde ir. Se quedaba sin nuevos huéspedes a los que infectar, y a la deriva acababa muriendo.

Pero los cazadores-recolectores tuvieron que lidiar con la latencia. Hace eones, los bacilos de la tuberculosis y otros patógenos conocidos desarrollaron esta estrategia, la latencia, que les permite infectar a una generación, permanecer inactivos y luego infectar a generaciones posteriores, evitando así su destino fatal cuando no hay nuevos huéspedes disponibles.

Otro ejemplo de latencia es el de la varicela. Quien, como muchas personas

en su infancia, haya respirado aire contaminado con el virus de la varicela-herpes zóster, habrá tenido fiebre y luego unas erupciones con ampollas por todo el cuerpo. Al cabo de unos días las erupciones habrán desaparecido, y en dos semanas habrá vuelto a la normalidad. Con raras excepciones, un niño que contrae la enfermedad desarrolla una inmunidad de por vida contra ella. Este es el final de la historia, o eso puede parecer. Pero el virus es listo. Se aísla en las células nerviosas que hay a lo largo de la espina dorsal y en lugares similares de la cabeza. El virus permanece así durante decenios, silencioso, sin causar ningún malestar.

Hasta que un día, alrededor de los sesenta, setenta u ochenta años, es posible que el portador sienta un hormigueo en un costado, bajo una de las costillas. Al día siguiente, verá que tiene una erupción que sigue el contorno de la costilla. Si la examina detenidamente, verá que en la erupción hay ampollas similares a las que tuvo con la varicela cuando era niño, solo que esta vez muy localizadas. Ahora tiene la culebrilla, que los médicos denominan herpes zóster.

En general, cuanto mayores nos hacemos, más probable es que tengamos el virus. Durante decenios, nuestro sistema inmunitario puede mantenerlo a raya, pero a medida que se debilita con la edad ya no es capaz de contenerlo, y este sale a la luz como herpes zóster. Y cuando las ampollas que surgen en el cuerpo envejecido se rompen, el virus se esparce por el aire y puede infectar a un niño que aún no haya adquirido inmunidad.

Este es un ciclo que se repite. La varicela-zóster puede saltarse generaciones enteras. Aunque puede no haber casos de infecciones agudas en una comunidad pequeña durante décadas, el virus puede «cobrar vida» en cualquier momento y luego infectar a un nuevo grupo de personas más vulnerables que nacieron en años posteriores a la última transmisión activa. El virus, bien adaptado a los humanos, tiene dos oportunidades de transmisión,

desde un niño con varicela o desde un familiar anciano que contrajo la varicela mucho antes y que ahora tiene herpes zóster. Contagioso-latente-contagioso. Esta es una estrategia que optimizó el éxito adaptativo del virus durante el largo periodo en que nuestros ancestros vivieron en pequeños grupos de cazadores-recolectores en las sabanas africanas.

La bacteria causante de la tuberculosis se transmite de manera similar, tanto de forma repentina como después de la reactivación de una infección latente, por lo general en una persona mayor que optimizó la supervivencia del microbio en las pequeñas poblaciones aisladas dominantes en nuestra prehistoria. Pero, cuando las poblaciones humanas aumentaron, la tuberculosis se disparó como un cohete.

Las poblaciones pequeñas son ahora la excepción. Hace unos diez mil años, la invención de la agricultura hizo que la obtención de alimentos fuera mucho más segura. Luego, las poblaciones se multiplicaron. Floreció el comercio. Las aldeas se convirtieron en ciudades, y el hacinamiento pasó a ser lo normal. Y fue entonces cuando las epidemias empezaron a abrirse paso.[\[4\]](#)

El sarampión es el mejor ejemplo para ilustrar el modo en que se propagan las enfermedades multitudinarias. Las epidemias se presentan a menudo en oleadas, extendiéndose rápidamente de una persona a otra hasta que toda una población queda expuesta. En poco tiempo, se sobrevive o se muere. En el caso del sarampión, los supervivientes desarrollaron anticuerpos y permanecieron inmunes el resto de su vida.

Causado por el virus de la rubeola, el sarampión es la enfermedad más contagiosa que ha conocido la humanidad, con una tasa de contagio superior al 95 por ciento. En cambio, una nueva cepa de gripe puede infectar a entre un tercio y la mitad de los expuestos por primera vez.[\[5\]](#) Cuando, siendo estudiante, trabajaba en África, vi a muchos niños con sarampión. Por regla general, tenían fiebre alta, faringitis, los ojos enrojecidos y tos seca. La tos,

que producía aerosoles cargados del virus, era muy efectiva propagando la enfermedad. Cualquier niño que no había estado expuesto previamente se infectaba de inmediato. Después de una semana más o menos de tos y secreción nasal, aparecía una erupción característica detrás de las orejas que luego se extendía al resto del cuerpo: el sarampión. Hoy en día, los niños del mundo desarrollado están vacunados, pero en África y otras partes menos desarrolladas las vacunas han tardado en llegar. En 2011 hubo 158.000 muertes por sarampión en todo el mundo; 432 personas, en su mayoría niños, morían cada día (18 muertes cada hora).[\[6\]](#)

Para que el virus del sarampión sobreviva, necesita encontrar un nuevo individuo vulnerable cada una o dos semanas. A la manera de un fraudulento esquema Ponzi, necesita nuevas víctimas con sorprendente regularidad. De hecho, el sarampión solo puede mantenerse en una población de medio millón de personas que estén cerca unas de otras.[\[7\]](#) En estas circunstancias, una tasa de natalidad del 3 por ciento le proporciona quince mil nuevos individuos predispuestos cada año, lo que le garantiza una transmisión constante. Pero hemos tenido poblaciones como estas solo durante diez mil años, y así se han mantenido las epidemias. El sarampión pudo haber saltado de animales a humanos muchas veces antes, en la prehistoria, pero se habría extinguido al no encontrar una población lo bastante grande.

Por ejemplo, muchas islas, como las Feroe en el Atlántico Norte, estuvieron libres de sarampión durante decenios. Pero cuando un barco trajo a una persona infectada, como ocurrió en 1846, el virus se propagó rápidamente.[\[8\]](#) Todos contrajeron la enfermedad. Un brote similar se produjo en Hawái a mediados del siglo XVIII, cuando un marinero introdujo allí el sarampión. Los nativos se bañaban en el mar para aliviar la fiebre. Pero de nada les sirvió; cuando la epidemia concluyó, había muerto uno de cada cinco. El virus se extinguió, aunque regresó en barco muchos años después.

La aparición de las ciudades planteó otros dilemas. Había que almacenar alimentos, y eso atraía a las plagas hambrientas y sus parásitos. Los carroñeros, como las ratas, acudían a los silos y los basureros.[\[9\]](#) Así estalló la peste bubónica, transmitida por las pulgas de las ratas y causada por la bacteria *Yersinia pestis*. La llamada «peste negra» se extendió en 1347 por Europa, y en un decenio borró a entre un cuarto y un tercio de la población. Una vez introducida podía propagarse también sin ratas, porque las pulgas saltaban de una persona a otra, y las afectadas tosían encima de las no afectadas.

En 1993 estalló la peste en Kinshasa, Zaire.[\[10\]](#) Años de guerra y corrupción hicieron que el Gobierno imprimiera dinero. Como resultado, hubo una hiperinflación. La gente compraba todo lo que podía, porque al día siguiente costaría más. Entonces almacenó gran cantidad de cereales. Pero este acto lleno de esperanza atrajo a las ratas y la peste con que estaban infectadas a muchos hogares.

La Revolución Industrial hizo que las poblaciones crecieran, acumulándose muchas enfermedades transmitidas de persona a persona. La escarlatina, causada por estreptococos, la difteria, la fiebre tifoidea y la tuberculosis asolaban las ciudades superpobladas. En 1900, la tuberculosis era la principal causa de muerte en Estados Unidos. Las enfermedades diarreicas, diseminadas a causa de la contaminación del agua potable con aguas residuales, afectaban a un número cada vez mayor de personas vulnerables. El 20 por ciento de los niños no alcanzaban los cinco años debido a las enfermedades diarreicas, la tosferina, la difteria, la escarlatina y otras epidemias.[\[11\]](#)

Con pueblos y ciudades cada vez más grandes y una mejora de las comunicaciones promovida por el transporte y el comercio, a nuestros microorganismos nativos —aquellos que eran endémicos o latentes—, se sumaban cada vez más gérmenes patógenos epidémicos que requerían grandes

concentraciones poblacionales donde mantenerse y prosperar. Estos llegaron a ser una auténtica lacra, un ejército de asesinos y mutiladores, especialmente de niños. Incluso la tuberculosis, que existía desde hacía mucho tiempo, evolucionó en cepas que eran seleccionadas por su virulencia y facilidad de transmisión. Todos estos patógenos diezmaron nuestra población con costes enormes. Rica o pobre, ninguna familia era inmune. La gente solo podía rezar para librarse de aquellas plagas. No llegó mucha ayuda hasta finales del siglo XIX y principios del XX, cuando se hicieron los primeros avances en materia de saneamiento, seguidos del desarrollo de vacunas. Mediante esfuerzos concertados y una gran cooperación internacional, las vacunas han logrado erradicar la viruela de la faz de la Tierra, reducir de manera notable el alcance de la poliomielitis y limitar las epidemias de sarampión. El otro gran avance en la lucha contra los microbios patógenos se produjo finalmente con el descubrimiento de los antibióticos, que fue toda una bendición.

Los fármacos milagrosos

Una mañana primaveral de 1980, mientras conducía de camino al trabajo, el aire de Atlanta era todavía fresco. Había estado trabajando durante más de dos meses en enclaves calurosos de Bangladesh y la India, y me sentía aliviado de haber regresado a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La oficina me dio la habitual bienvenida y me entregó grandes cantidades de correo. Había mucho que organizar, pero por la tarde empecé a sentir un dolor. Quizá fuera el *jet lag*; había llegado la noche anterior. Pero me sentía francamente mal. Mi frente estaba caliente al tacto. Al cabo de una hora decidí irme a casa. Tal vez había contraído la gripe en el avión o durante una escala prolongada en Inglaterra. No recordaba haberme sentido tan mal en el pasado, y estaba demasiado enfermo para poder trabajar. Me fui a la cama con la esperanza de sentirme mejor a la mañana siguiente.

Pero no fue así. Tenía algo más de 38,5 °C. Como experto de los CDC en enfermedades infecciosas, sabía que la malaria puede comenzar como un caso de gripe: fiebre, dolor de cabeza, malestar y dolor muscular. ¿Había contraído la malaria? Cuando los viajeros mueren de malaria, es porque el diagnóstico ha sido equivocado y se inicia el tratamiento demasiado tarde. La gente piensa que tiene la gripe. Con esta idea en mente, llamé a uno de mis compañeros de los CDC que trabajaba en la división de Enfermedades Parasitarias, la doctora Isabel Guerrero. Quería que me tomara una muestra de sangre para ver si era la malaria. «Lo haré enseguida», me dijo.

Al cabo de unos treinta minutos estaba junto a mi cama en casa, me pinchó el dedo, puso una gota de sangre en un portaobjetos de vidrio y me dijo que me llamaría para comunicarme los resultados.

Lo hizo una hora más tarde. «No tienes malaria.»

Tranquilizado, me dispuse a pasar la gripe. Hasta ese momento solo tenía una tos leve.

A la mañana siguiente, un miércoles, seguía enfermo. No me sentía demasiado mal, aunque todavía tenía fiebre. Mi esposa me convenció de que debía ver a un especialista en enfermedades infecciosas, el doctor Carl Perlino. Me examinó y, aparte de la fiebre, que paradójicamente desapareció mientras estaba en su consultorio, me encontró bastante bien. Incluso mis análisis de sangre estaban bien.

Al día siguiente, jueves, todavía tenía fiebre y tos leve. Estuve en la cama todo el día, y por la noche tuve una vívida pesadilla. No recuerdo quién me estaba persiguiendo, pero me desperté con un sudor frío. Las sábanas estaban empapadas. Aún delirando, supe al instante qué era lo que tenía: ¡fiebre tifoidea! Había viajado por Bangladesh y la India, donde los desechos humanos a menudo llegan a la comida, síntomas que comienzan alrededor de una semana después de regresar, día tras día de fiebre... y ahora un empeoramiento; síntomas vagos. Tenía que ser eso.

A la mañana siguiente estaba muy débil. Mi temperatura había subido a 40 °C. No tenía fuerzas para abotonarme la camisa ni para sentarme en el coche sin apoyarme en la ventanilla. Sabía que tenía entre un 10 y un 20 por ciento de posibilidades de morir si no era tratado con antibióticos. Con el cuerpo dolorido, sudores, debilidad y en ayunas durante días por falta de apetito, sabía que estaba muy enfermo. Mientras conducíamos aquel bonito día de primavera por una calle llena de magnolias en flor, pensé que sería una verdadera pena morir a los treinta y un años.

Cuando volvimos al consultorio del doctor, estaba encogido y temblando. Tuvieron que sentarme en una silla de ruedas. Mi mayor temor era que el doctor Perlino no advirtiera lo enfermo que estaba y me enviara a casa. Aquello era irónico; sabía que los hospitales son lugares peligrosos y deben evitarse a toda costa —los pacientes se caen de la cama, reciben medicamentos equivocados y contraen nuevas infecciones—, pero yo deseaba desesperadamente que me ingresaran e iniciar el tratamiento, no irme a casa.

Por fortuna, me reconoció y me envió de inmediato al hospital. Otra ironía era que mi principal trabajo en los CDC era el de responsable de seguridad de la *Salmonella* en Estados Unidos. Doctores de todo el país me llamaban para pedirme consejos sobre pacientes y brotes de salmonela. Así que también en el hospital el doctor que me atendía me preguntó con qué antibiótico debía tratarme. Sabía que *Salmonella typhi*, el principal causante de la fiebre tifoidea, podía tratarse con ampicilina, un tipo de penicilina más avanzado. La ampicilina había salvado la vida a millones de personas. Pero había un gran problema: se había utilizado tanto que en 1980 muchas cepas de *S. typhi* se habían vuelto resistentes. Podía resultar completamente ineficaz.

Así que le recomendé un medicamento más reciente, una sulfamida llamada cotrimoxazol (una asociación de trimetoprim y sulfametoxazol). Esta nueva fórmula combinaba dos agentes desarrollados en la década de 1960, y aún era muy eficaz contra *S. typhi* (aunque más tarde el germen también se volvería resistente a ella). Era evidente que, a pesar de mi fiebre alta, tenía la mente clara. Incluso si estaba equivocado sobre la fiebre tifoidea, me hallaba tan enfermo que los médicos tuvieron que tratarme con algo más por si tenía algún otro tipo de bacteria multiplicándose en el torrente sanguíneo.

Vinieron estudiantes de medicina a tomarme muestras de sangre para un cultivo en el laboratorio. Si tenía fiebre tifoidea, *Salmonella typhi* aparecería en las placas con poco fondo, circulares y transparentes, las llamadas placas

de Petri. Luego colgaron una bolsa de suero que contenía el cotrimoxazol para que entrara gota a gota en mis venas. Sabía que la suerte estaba cambiando en mi favor. La probabilidad de morir era menor con cada hora que pasaba. Ese es el milagro de los medicamentos antibacterianos que empezaron a descubrirse en la década de 1930.

Dormí y dormí. Pero a la mañana siguiente no estaba mejor. Aún me sentía dolorido y abatido, y pregunté al equipo:

—¿Cómo van los hemocultivos?

—Ahí no crece nada.

¿Podría mi autodiagnóstico estar equivocado? ¿Podría no ser tífus? No obstante, solo habían transcurrido unas doce horas desde que se dispusieron los cultivos, y tal vez fuera demasiado pronto. En aquella singular situación de paciente y especialista, recomendé que el cultivo siguiera su curso, y estuvieron de acuerdo.

A la mañana siguiente, el equipo entró en mi habitación. «Los cultivos son positivos. Tienes *Salmonella* en la sangre. Los microbios están creciendo.»

Era cierto que tenía la fiebre tifoidea.

Al día siguiente hubo una pequeña sorpresa. No era *Salmonella typhi*, causa habitual de la fiebre tifoidea, sino *Salmonella paratyphi A*, gemela en lo esencial de *S. typhi*. Pero, según los libros de texto, los casos son indistinguibles, y yo podía dar fe de ello.

Con el tratamiento y algunas complicaciones, mi estado comenzó a mejorar día tras día. Al cabo de una semana me dieron de alta en el hospital y pasé otros siete días en casa antes de volver a mi trabajo. Una semana enfermo en casa, una semana en el hospital y otra convaleciente en casa; sin duda fue una enfermedad grave. Me estremecí pensando en lo que habría sido de mí sin el cotrimoxazol.

Unos años después, hablaba con un colega que había trabajado en Asia

durante muchos años y le conté que, hasta donde yo sabía, mi único desliz dietético en las semanas previas a mi enfermedad tuvo lugar una calurosa noche en Mumbai. Estaba dando un paseo cuando vi a un vendedor callejero de tajadas de sandía. Su puesto no tenía muy buena pinta, así que le pedí una porción de una sandía sin abrir. Pensé que eso me protegería. Aquello fue unos nueve días antes de que empezara a sentirme mal, que es un periodo de incubación típico.

«Por supuesto —dijo mi colega—. Por supuesto que fue la sandía. Verás —prosiguió—, en la India venden las sandías al peso, así que los que las cultivan les inyectan agua para que pesen más, y el agua proviene de los ríos y arroyos cercanos a sus campos.»

Mi estómago se revolvió con solo pensarlo. La sandía estaba contaminada con desechos humanos. La fiebre tifoidea se contrae ingiriendo comida o agua contaminada con los residuos fecales de una persona portadora de la enfermedad. Recordé el caso de una famosa portadora, Mary Mallon, más conocida como Typhoid Mary, una joven inmigrante irlandesa que hacia 1900 trabajó como cocinera cerca de Nueva York para familias acomodadas. Después de un brote de fiebre tifoidea en su casa, Mary lo había propagado a otra familia. Siguieron un brote tras otro. No se sabe si se dio cuenta de que era la causante de los brotes. Hubo muchos casos de tifus aquellos días; las salas de los hospitales estaban llenas de gente que sufría, y era una época en que la cuarta parte de los enfermos morían. Un gran detective médico llamado George Soper descubrió en Mary el origen del brote, y le hizo prometer que dejaría de trabajar como cocinera. Era portadora de la fiebre tifoidea; se sentía completamente sana, y lo estaba. Los portadores no están enfermos; solo propagan el microorganismo.

Mary negó que tuviera algo que ver con los casos anteriores, y en poco tiempo infringió su libertad condicional. Entonces hubo un reguero de nuevos

brotos. Soper la encontró de nuevo, pero se vio ante un dilema: Mary estaba perfectamente bien, pero era una amenaza para la comunidad; era como un arma cargada que disparara al azar contra una multitud. El tifus no era una enfermedad leve; la gente moría después de estar en contacto con la comida que ella preparaba. Finalmente, un juez decidió encarcelar a Mary en la North Brother Island, situada en el río Este de Nueva York, donde vivió custodiada el resto de su vida y jurando hasta el final que era inocente. En la actualidad, probablemente la habríamos curado extirpándole la vesícula biliar y administrándole antibióticos. Y a las personas a las que infectó las habríamos tratado con antibióticos, como hicieron conmigo.

En mayo de 1992, doce años después de lo que me sucedió en Atlanta, me pidieron hablar en un simposio acerca de los avances en nuestro conocimiento y tratamiento de las enfermedades infecciosas. Allí expuse cómo nuestro trabajo había relacionado una bacteria recién descubierta en el estómago, *Helicobacter pylori*, con el cáncer de estómago, una afección común y difícil de tratar.^[1] Era, pensábamos, un nuevo patógeno, y había curiosidad por aprender más sobre él.

El simposio se celebró en Yale especialmente para conmemorar el quincuagésimo aniversario del primer uso de la penicilina en Estados Unidos. El moderador comenzó recordando el caso de Anne Miller, una enfermera de treinta y tres años que había sufrido un aborto espontáneo en 1942. Había estado gravemente enferma durante un mes, con hasta 41,5 °C de fiebre, delirios y señales de una infección estreptocócica en casi todo el cuerpo. Tenía lo que los médicos llamaban «fiebre puerperal». La enfermedad era una infame asesina de mujeres jóvenes después de un aborto o un alumbramiento. Miller perdía y recobraba la conciencia una y otra vez; estaba al borde de la muerte.

Por un increíble golpe de suerte, su médico tuvo acceso a uno de los

primeros y minúsculos lotes de penicilina, que ni siquiera se habían comercializado todavía. El lote fue transportado en avión y luego por policías del estado hasta el hospital Yale-New Haven, donde se le administró a Miller en la cama.

Su recuperación comenzó en cuestión de horas. La fiebre bajó, los delirios desaparecieron y volvió a comer. Al cabo de un mes estaba recuperada. Era el equivalente científico de un milagro. La diferencia se debió a 5,5 gramos de penicilina, como una cucharadita, diluidos en el suero intravenoso. La penicilina era tan escasa que se guardó su orina para reenviarla a la compañía farmacéutica Merck, de New Jersey, donde la penicilina excretada fue purificada para su uso en otro paciente.

Mientras el moderador relataba los detalles y el drama de la historia, el público escuchaba absorto. Se podría haber oído la caída de un alfiler. Y, después de una breve pausa, dijo: «Ahora, ¿puede levantarse la paciente, si es tan amable?».

Me volví para verla. En la tercera fila, una anciana huesuda, vestida elegantemente y de pelo corto y canoso se puso en pie y miró a su alrededor con sus brillantes ojos. Era Anne Miller, ya octogenaria gracias a los cincuenta años más de vida que le concedió la milagrosa penicilina. Todavía recuerdo su tímida sonrisa. Vivió otros siete años más antes de fallecer a los noventa.

Cuando Anne Miller se salvó, la medicina empezaba a aprender cómo vencer a las infecciones bacterianas. La neumonía, la meningitis y los abscesos e infecciones de las vías urinarias, los huesos, los senos paranasales, los ojos y los oídos —de hecho, todas las partes del cuerpo— aún seguían tratándose con los remedios mínimos o cuestionables del pasado. Cuando George Washington sufrió una infección de garganta, fue sangrado por un cirujano. Los médicos tenían mucha fe en esta terapia, que probablemente

precipitó la muerte del presidente. Las sangrías continuaron usándose como remedio todavía en el siglo XX.

Algunos tratamientos ayudaban un poco, pero ninguno era espectacular, y los efectos secundarios de muchos medicamentos patentados eran peores que la propia enfermedad; los había con altas concentraciones de arsénico. Aunque las técnicas quirúrgicas habían mejorado, las infecciones eran motivo de una constante preocupación, ya que podían transformar una operación bien hecha en un desastre; eliminar una uña encarnada podía acabar en la amputación del pie. Una válvula del corazón infectada era letal al cien por cien, peor que el cáncer.

Durante la guerra de Secesión, murieron más soldados de tifus y disentería que de heridas de bala. Nadie era inmune. Leland Stanford Jr., hijo del gobernador de California que dio su nombre a la conocida universidad, murió de fiebre tifoidea en Italia. Contaba quince años. Durante la Primera Guerra Mundial, la disentería y el tifus tuvieron un coste mayor que el de los combates. En 1918 y 1919, la «gripe española» se extendió por todo el mundo, infectó a quinientos millones de personas, alrededor de una cuarta parte de la población mundial, y terminó con la vida de entre veinte y cuarenta millones de ellas, a menudo por complicarse con una neumonía bacteriana.

Los científicos trabajaron febrilmente a finales del siglo XIX y principios del XX para combatir las enfermedades infecciosas. Tenían una luz que los guiaba: la teoría de los gérmenes, es decir, la idea de que muchas enfermedades son causadas por la presencia y acción de microorganismos, especialmente bacterias.

Un puñado de científicos brillantes, verdaderos gigantes en su campo, mostraron el camino. En 1857, el químico francés Louis Pasteur demostró que la fermentación y la putrefacción son causadas por microorganismos invisibles que flotan en el aire. Demostró que la causa de las caries es microbiana, y que

dicha enfermedad podría explicarse por la multiplicación de gérmenes en nuestro organismo. Siguiendo al médico húngaro Ignaz Semmelweis, que redujo notablemente los casos de muerte por fiebre puerperal al exigir el lavado de las manos, el médico británico Joseph Lister revolucionó la práctica quirúrgica al introducir nuevos principios de higiene. Influido por Pasteur, empleó apósitos empapados en fenol (un tipo de alquitrán de hulla con propiedades antisépticas) para cubrir las heridas infectadas y facilitar su curación. Y el médico alemán Robert Koch desarrolló métodos para averiguar si un microorganismo en particular causaba una enfermedad específica; estos criterios se conocen hoy como «postulados de Koch». También desarrolló métodos de tinción para hacer visibles al microscopio las bacterias que causan la tuberculosis y el cólera.

La teoría de los gérmenes implantó la asepsia e hizo avanzar el conocimiento de las enfermedades, pero no revolucionó el tratamiento. Que fuera posible ver y cultivar bacterias no significaba que también lo fuese encontrar fácilmente el modo de matarlas. Otro pionero, Paul Ehrlich, que trabajaba en el laboratorio de bacteriología de Koch, anduvo buscando «balas mágicas» —tinturas, venenos y metales pesados— que tiñeran gérmenes específicos y luego, en un doble golpe, los atacara y los matara.

Pero a nadie se le ocurrió buscar en el mundo natural organismos vivos que rechazaran a los patógenos. ¿Por qué iban a hacerlo? La asombrosa diversidad del mundo microbiano solo ha empezado a apreciarse ahora.

Tal era la mentalidad de la comunidad científica cuando Alexander Fleming, un escocés con pajarita que trabajaba en el St. Mary's Hospital de Londres, hizo un descubrimiento que cambió el mundo. Como muchos de sus contemporáneos, buscaba formas de matar bacterias. En unos experimentos de diseño clásico, preparó un medio de crecimiento gelatinoso (agar y sangre calentada) en placas de Petri, y luego le inoculó bacterias. A estas, demasiado

pequeñas para que podamos verlas a simple vista, les entusiasma el agar. Cuando lo comen, se dividen sin cesar. Finalmente, aglomeraciones de millones de bacterias forman una colonia perfectamente visible a simple vista. Después de colocar las placas en una incubadora y tenerlas allí una noche, Fleming obtuvo colonias enormes, claramente visibles y de color dorado, de *Staphylococcus aureus* y otras bacterias que trataría de matar con enzimas derivadas de los glóbulos blancos y la saliva.[\[2\]](#)

En agosto de 1928 Fleming se fue de vacaciones a Francia, y cuando regresó a principios de septiembre encontró varias placas de Petri que había olvidado desechar. Les había inoculado *Staph*,[\[3\]](#) y habían permanecido en su laboratorio durante el mes que estuvo fuera. Mientras Fleming iba deshaciéndose de las placas inútiles, una de ellas le llamó la atención. En ella se apreciaba una placa de pelusa azul verdosa en la que reconoció al *Penicillium*, el moho común del pan. Vio que el exuberante césped dorado de estafilococos, la fina película de miles de millones de estas bacterias que habían crecido a rebosar en la placa de Petri, había desaparecido cerca del moho. Había como un halo alrededor del moho producido por algo que había impedido que los estafilococos se multiplicaran.

La mirada experta de Fleming reconoció inmediatamente lo que había sucedido. El moho, que es un hongo al que también le gusta el agar, había producido una sustancia que se había difundido por el medio de cultivo y matado a los estafilococos. Esa sustancia, el primer antibiótico identificado, disolvía las células bacterianas igual que la lisozima, una enzima que había descubierto en la saliva durante los experimentos que había llevado a cabo años atrás. Los había liquidado y barrido de la zona. Fleming creyó que el «jugo» del moho contenía una enzima (como la lisozima), aunque más tarde se supo que la sustancia no era tal; aun así, impedía a las bacterias construir sus paredes celulares, haciéndolas estallar.

Al moho milagroso se lo identificó como *Penicillium notatum*. Los efectos antibacterianos del *Penicillium* eran conocidos desde el siglo XVII, pero no para Fleming ni para cualquiera de los médicos de su época. Los antiguos egipcios, los chinos y los indígenas centroamericanos usaban el moho para tratar heridas infectadas.[4] Pero fue la formación científica de Fleming lo que permitió que el hongo, un remedio popular, fuera objeto de interés científico.

Durante los meses siguientes, Fleming hizo crecer el moho en caldo de cultivo, luego filtró el caldo y aisló un líquido con una gran actividad antibacteriana. Lo llamó penicilina. Con todo, fueron muchos los obstáculos para obtenerlo en cantidad suficiente. No todas las cepas de *P. notatum* producían penicilina. Fleming tuvo la suerte de que las esporas que cayeron en su placa la producían, pero su rendimiento era exiguo, inestable, efímero y lento. Incapaz de idear formas de hacer que la penicilina fuese médicamente útil, Fleming se dio por vencido. Después de publicar sus resultados[5] y probar algunos extractos brutos en algunos pacientes enfermos sin que al parecer tuvieran el menor efecto, concluyó que su descubrimiento no tenía ninguna utilidad práctica.

Pero otros investigadores habían tomado nota. Unos años más tarde, un químico alemán que trabajaba para I. G. Farben, la gigantesca compañía que creó el ácido acetilsalicílico y colorantes utilizados para teñir tejidos, buscaba un tinte que inhibiera el crecimiento de las bacterias. En 1932 Gerhard Domagk, que así se llamaba, había descubierto un tinte rojo (llamado Prontosil) que contenía una sustancia, totalmente sintética, con propiedades antibacterianas: la primera sulfonamida.[6] A esta le siguió otra clase de sustancias afines. Estos fueron los primeros agentes capaces de una actividad sostenida y reproducible contra las bacterias, y no eran demasiado tóxicos para las personas, que tampoco sufrían efectos secundarios serios. A los pocos años, los médicos empezaron a usar sulfonamidas para tratar infecciones, solo

que su espectro de actividad era limitado; las sustancias eran buenas, pero no lo suficiente.[\[7\]](#)

Con el estallido de la Segunda Guerra Mundial, la necesidad de agentes antibacterianos se hizo acuciante. Miles de soldados estaban destinados a morir de heridas de guerra, de neumonías complicadas y de infecciones abdominales, urinarias y dérmicas. En 1940, un equipo de la Escuela de Patología Sir William Dunn, en la Universidad de Oxford, dirigido por Howard Florey y Ernst Chain, desempolvó la penicilina de Fleming y se embarcó en la empresa de desarrollar formas de producirla en las cantidades necesarias. Como Londres sufría bombardeos, llevó su proyecto a la Fundación Rockefeller, en Nueva York, donde conocieron a varias empresas farmacéuticas de la zona. Estas no recibieron con los brazos abiertos a los científicos, porque sabían que la penicilina se hallaba en un estado experimental demasiado temprano. Su producción raramente excedía de las cuatro unidades por mililitro de caldo de cultivo, una gota en el océano proverbial.

Entonces los científicos británicos orientaron sus esfuerzos hacia Peoria, Illinois, donde el nuevo Departamento de Fermentación del Laboratorio de Investigación Regional del Norte llevaba a cabo estudios sobre el uso del metabolismo de los mohos (fermentación) como fuente de nuevos microorganismos. Se trataba de personal con experiencia y tenía una importante colección de mohos, pero pocas de sus cepas producían penicilina y ninguna era prolífica. Por eso hicieron una llamada a todos sus conocidos para que enviaran muestras del suelo y cereales, frutas y verduras enmohecidos. Se contrató a una mujer para que buscara en mercados, panaderías y almacenes de queso de Peoria y obtuviera muestras de moho verde azulado. Hizo tan bien su trabajo que la llamaron Mary la Mohosa. Pero, finalmente, un ama de casa llevó un melón enmohecido que cambió el rumbo

de los acontecimientos. Aquel moho produjo doscientas cincuenta unidades de penicilina por mililitro de caldo. Uno de sus mutantes produjo cincuenta mil unidades por mililitro. Todas las cepas de penicilina actuales son descendientes de aquel moho de 1943.

Finalmente, los científicos desarrollaron métodos para hacer que este moho produjese mayores cantidades de penicilina. Más tarde, la empresa farmacéutica Charles Pfizer & Company utilizó melaza como medio de cultivo del moho *Penicillium* capaz de reproducirlo en grandes cantidades.[8] En junio de 1944, el mes del desembarco de Normandía, se producían cien mil millones de unidades mensuales.

La penicilina marcó el inicio de la edad de oro de la medicina. Por fin se disponía de un medicamento capaz de tratar infecciones bacterianas que podían resultar mortales. Por ser tan asombrosamente eficaz, se la consideró «milagrosa». ¿Qué no podía hacer aquella maravilla? La prensa anunciaba: «Una nueva era de la medicina, la derrota de los gérmenes interfiriendo en su comida y digestión, [que] los está barriendo de los hospitales militares de Estados Unidos e Inglaterra».

En 1943 se produjo la estreptomycin, el primer agente eficaz contra *M. tuberculosis*, a partir de bacterias del suelo. Luego vinieron otros, como la tetraciclina, la eritromicina, el cloranfenicol y la isoniacida, que juntos consolidaron la era de los antibióticos. Al mismo tiempo se desarrollaron nuevos fármacos semisintéticos mediante la modificación química de sustancias naturales, así como la fabricación de compuestos puramente sintéticos o no naturales. Hoy llamamos, por conveniencia, antibióticos a todos estos medicamentos, aunque en sentido estricto los antibióticos son sustancias producidas por unos seres vivos para combatir a otros.[9]

Estos antibióticos originales y sus descendientes transformaron la práctica de la medicina y la salud en todo el mundo. Enfermedades antes letales, como la meningitis, la infección de una válvula cardíaca y la fiebre puerperal, tenían cura. Las infecciones óseas crónicas, los abscesos y la escarlatina podían prevenirse y curarse. La tuberculosis podía detenerse y sanarse. También podían curarse las enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis y la gonorrea. Hasta mi fiebre paratifoidea pudo tratarse sin meses de postración y gran riesgo de muerte. La curación también era una buena forma de prevención, ya que una persona curada no propagaría el germen a otras.

La cirugía se tornó más segura. Los antibióticos podían administrarse en los preoperatorios para reducir el riesgo de muchas infecciones quirúrgicas. Si se producía la infección, los antibióticos venían al rescate. Los cirujanos podían intentar operaciones más sofisticadas para corregir una gran cantidad de afecciones, como la extirpación de tumores cerebrales, la corrección de miembros deformados o la reparación de paladares hendidos. Se puede decir que, sin antibióticos, no habría cirugía a corazón abierto, trasplante de órganos ni fecundación *in vitro*.

Asimismo, las quimioterapias utilizadas para combatir el cáncer a menudo inhiben la capacidad del cuerpo para combatir infecciones y causan infecciones bacterianas. Sin antibióticos, la leucemia y muchos otros tipos de cáncer no serían tratables. Sería demasiado peligroso administrar cantidades masivas de los medicamentos usados en quimioterapia sin la protección de los antibióticos.

En la década de 1950, el Gobierno chino decidió erradicar la sífilis. Decenas de millones de personas fueron tratadas con una forma de penicilina de acción prolongada. Esta campaña masiva de salud pública funcionó. El antiquísimo flagelo fue prácticamente eliminado de China. La frambesia, una enfermedad ancestral emparentada con aquella, fue también erradicada de

vastas zonas de África tras una serie de campañas similares.

¿Cómo obraban y obran estos fármacos sus milagros? En general, los antibióticos actúan de tres maneras. Una de ellas es, como ejemplifican la penicilina y sus descendientes, atacando la maquinaria que utilizan las bacterias para formar su pared celular. Con la pared defectuosa, las células bacterianas mueren. Es interesante destacar que a menudo se suicidan; la falta de pared celular las induce a hacerse el harakiri. No estamos seguros de la razón biológica de su suicidio, pero la naturaleza seleccionó hongos como el *Penicillium* que producen estos antibióticos y que son capaces de explotar esa debilidad.

El segundo mecanismo consiste en inhibir la forma en que las bacterias fabrican las proteínas que necesitan para realizar todas las funciones celulares importantes. Las proteínas dentro de una célula son vitales. Las necesitan para digerir su alimento, construir sus paredes, permitir su reproducción, defenderse de invasores y competidores y ser capaces de moverse. Y los antibióticos atacan directamente la maquinaria necesaria para fabricar proteínas, inutilizando así a la bacteria. Los efectos sobre la producción de proteínas en las células humanas son mínimos.

Un tercer mecanismo consiste en interferir específicamente en la capacidad de las bacterias para dividirse y reproducirse, inhibiendo su duplicación. Con un crecimiento más lento su amenaza es menor, pues el organismo infectado puede organizar más fácilmente su respuesta inmunitaria.

Los antibióticos son sustancias naturales producidas por organismos vivos —hongos y ciertas bacterias— que ponen trabas al funcionamiento biológico de sus competidores. Y las células bacterianas que estos organismos tienen cerca son pequeñas máquinas, todas con múltiples partes móviles; durante eones encontraron muchas formas diferentes de atacarlas. Y las bacterias encontraron otras tantas de defenderse, las cuales son la base misma de la

resistencia bacteriana a los antibióticos. Desde tiempo inmemorial ha habido aquí toda una carrera armamentista, pero nuestro desarrollo de los antibióticos ha sido como el de la bomba atómica; ha cambiado de arriba abajo las reglas de juego. Curiosamente, ambas cosas acontecieron al mismo tiempo. Los avances científicos de los años veinte y treinta condujeron a este despliegue en la década de 1940. Al igual que con la bomba atómica, tuvimos la esperanza de que fuera una panacea; la destrucción que causaría sería tal que no habría más guerras. Del mismo modo, los antibióticos acabarían con las bacterias de una vez por todas. Aunque hay algo de verdad en ambas expectativas, ninguna se ha cumplido, ni podrá cumplirse nunca. Ambas novedades solo son herramientas, y las causas fundamentales de las guerras entre los hombres y entre los hombres y las bacterias permanecen.

A medida que se extendía el uso de los antibióticos, aparecían algunos efectos secundarios, pero en la mayoría de los casos eran leves —unos días con diarrea o una reacción alérgica—. En casi todos esos casos, tales problemas se solucionaban tan pronto como se dejaba de tomar el antibiótico. Había personas con alergias a la penicilina graves, y a veces mortales. Pero el riesgo de morir a causa de esto era, y es, menor que el de ser alcanzado por un rayo. El medicamento es muy seguro.

Sin embargo, había algunos antibióticos con efectos adversos. Unos dañaban el nervio auditivo; otros no podían utilizarse en niños porque les manchaban los dientes. Un antibiótico muy utilizado en la década de 1950, el cloranfenicol, causaba una rara reducción de la capacidad de la médula ósea para formar glóbulos sanguíneos, que resultó mortal en uno de cada cuarenta mil tratamientos. En infecciones muy serias, el bajo riesgo de morir a causa de la alergia a un antibiótico era infinitesimal en comparación con el de fallecer a

causa de la infección. Pero en algunos lugares cientos de miles de niños sanos con dolor de garganta leve fueron tratados con cloranfenicol. Para ellos, el riesgo excedía claramente el beneficio, y había muchos antibióticos alternativos. Los médicos dejaron de usarlo casi por completo. Durante años, he dicho a mis alumnos que, si tuviera que vivir en una isla desierta y solo pudiera llevar conmigo un antibiótico, elegiría el cloranfenicol; tan bueno es.

La idea de que otros antibióticos potentes también podrían tener efectos secundarios más allá de los evidentes a simple vista no era parte del saber convencional; era algo que ni siquiera se consideraba. Si no se manifestaban alergias en los días o semanas posteriores a los tratamientos, el antibiótico utilizado se consideraba seguro.

Casi todos los grandes avances en medicina desde la segunda mitad del siglo XX hasta hoy fueron catalizados por los antibióticos. Ningún daño podría derivarse de su uso, o eso parecía. Las consecuencias aparecieron más tarde.

El abuso de los antibióticos

¿Cómo contener la euforia de los primeros días? Era el año 1945. La Segunda Guerra Mundial había terminado. Habíamos vencido a las fuerzas del mal; una sociedad más justa había prevalecido. Los estadounidenses estaban inundados de optimismo. Era un momento para tener muchos hijos, y yo fui uno de ellos. En los cinco años posteriores a la guerra, los estadounidenses compraron 20 millones de frigoríficos, 21,4 millones de automóviles y 5,5 millones de estufas.[\[1\]](#) Fue una era para todo tipo de comienzos: el Tupperware, los primeros alerones en los coches, el crecimiento de los barrios periféricos, los restaurantes de comida rápida, la televisión y los antibióticos, esos fármacos milagrosos.

Como eran tan eficaces y aparentemente inocuos, médicos y pacientes comenzaron a preguntarse: ¿no podríamos resolver este problema con antibióticos? Al igual que las infecciones de las vías urinarias, ¿no podríamos aliviar también la incomodidad de las infecciones sinusales y dentales, o el acné que desfigura el rostro? ¿No podríamos tratar con antibióticos tal o cual afección? ¿La fibrosis quística, por ejemplo? La respuesta era muy a menudo afirmativa.

A veces, los beneficios eran impresionantes, como los del uso profiláctico de antibióticos antes de ciertas operaciones quirúrgicas para prevenir infecciones. Otras veces los beneficios eran mínimos, pero al ser su coste en términos de toxicidad extremadamente bajo, incluso un beneficio marginal

parecía valer la pena. Los dentistas, por ejemplo, administraron antibióticos de manera rutinaria durante décadas a las personas con soplos cardiacos menores para evitar el riesgo, muy remoto, de infecciones de una válvula del corazón.

No estoy cuestionando la eficacia de los antibióticos en la pequeña minoría hospitalizada con neumonía, sepsis puerperal, meningitis y otras enfermedades infecciosas graves, sino su uso en millones de personas sanas con infecciones leves y afecciones relativamente menores, como los catarros nasales o las infecciones de la piel. Solo en Estados Unidos se recetan año tras año antibióticos a decenas de millones de estas personas.

El problema, como veremos en los siguientes capítulos, es particularmente peligroso para nuestros hijos, que se han vuelto vulnerables de formas que nunca habíamos previsto.

El ejemplo más obvio del uso excesivo de los antibióticos es para las afecciones comunes conocidas como infecciones respiratorias de las vías altas. Los padres de niños pequeños conocen muy bien los síntomas: dolores de garganta, abundante secreción nasal, congestión, dolor de oídos, dolor en los senos; simple y llanamente, malestar. A veces el niño tiene fiebre y a veces no. La mayoría contraen anualmente varias de estas infecciones hasta que cumplen los dos o tres años. A los tres, hasta el 80 por ciento de los niños han sufrido al menos una infección aguda del oído medio. Más del 40 por ciento experimentan al menos seis de estas infecciones de oído antes de los siete años.

De hecho, todo el mundo, adultos y niños por igual, padece infecciones respiratorias con cierta regularidad. No podemos eludirlas. Son un producto de nuestras complejas redes sociales. Estamos expuestos de manera constante a nubes de microbios creadas por personas que tosen, estornudan o simplemente respiran a nuestro alrededor. Estas infecciones nos acompañarán

mientras vivamos unos cerca de otros, que es como la mayoría de nosotros queremos vivir: cerca de nuestros seres queridos, nuestros amigos y nuestros compañeros del colegio. Cuando los científicos se pasan los inviernos aislados en las colonias de la Antártida, las infecciones respiratorias de vías altas circulan durante un mes o dos y luego desaparecen. Como ocurría con los cazadores-recolectores, todos los miembros vulnerables enfermaban, y luego el agente infeccioso no tenía adónde ir. No había nuevos organismos que infectar. Solo cuando el siguiente avión o la siguiente nave traía nuevas personas con sus microbios podía empezar de nuevo el ciclo.

No obstante, muchos adivinarán que los causantes de las infecciones respiratorias de las vías altas son principalmente los virus. Más del 80 por ciento de ellos son gérmenes con nombres exóticos: rinovirus, astrovirus, metaneumovirus y virus paragripal. (El término «virus informático» es una analogía de estos virus humanos ultracontagiosos.)^[2] Cuando nos contagiamos con uno de estos patógenos, decimos que hemos tenido un resfriado o la gripe. Pero, tras unos días de mucho malestar, casi todos mejoramos poco a poco. La enfermedad es «autolimitada». Incluso la tos persistente casi siempre desaparece de manera natural un par de semanas después.^[3] Pero, si hemos estado tosiendo durante una semana sin un final a la vista, a algunos se nos ocurre acudir a nuestro médico y decirle: «Estoy harto. Deme un antibiótico». Sin embargo, el tratamiento con antibióticos no tiene efecto alguno sobre estas infecciones víricas.

De las enfermedades infecciosas, unas son bacterianas y otras, víricas. Las bacterias son células; se alimentan, se mueven, respiran y se reproducen. Démosles sus nutrientes preferidos y un hogar agradable —que podría ser un rincón cálido, glacial o volcánico—, y se multiplicarán.

Los virus, en cambio, son mucho más pequeños y simples. Requieren un huésped. Solo pueden vivir dentro de una célula, sea humana, animal o

vegetal, o sea, una bacteria. Se apoderan de la maquinaria de esa célula para sus fines, entre ellos la reproducción. No pueden reproducirse por sí solos. En algunas ocasiones permanecen inactivos durante decenios dentro de las células, y en otras las matan (o hacen ambas cosas).

Como los virus no tienen paredes celulares al igual que las bacterias, los antibióticos como la penicilina no funcionan contra ellos. Y como su síntesis de proteínas depende de la síntesis de proteínas de su huésped, habría que inhibir esta última para eliminar el virus. Cuando estos parasitan células humanas, lo que ocurre en el resfriado común, el herpes, la gripe y muchas otras infecciones, no podemos suprimir la síntesis de proteínas del huésped, pues este es humano. Estaríamos envenenando nuestros propios cuerpos. Hay unos pocos medicamentos que interfieren con la capacidad de algunos virus para entrar y salir de las células o reproducirse, como el aciclovir, utilizado para tratar el virus del herpes, y otros que interfieren con el ciclo de vida del VIH. Aunque los virus pueden ser reprimidos, son pocas las curaciones. Los antibióticos, por el contrario, pueden curar casi todas las infecciones bacterianas.

Pero menos del 20 por ciento de las infecciones respiratorias de las vías altas son causadas por bacterias. Aquí, la situación se vuelve más compleja. Las bacterias que ocupan la garganta y la nariz pueden ser residentes permanentes, transitorias o ser ocupantes intermedias, cual inquilinos de larga duración. Algunas de las más importantes son *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, el patógeno número uno de las vías respiratorias altas y de los pulmones, que causa infecciones de oído y neumonía, respectivamente; *Streptococcus pyogenes* o estreptococo del grupo A, que causa «laringitis estreptocócica»; *Staphylococcus aureus*, la bacteria que se encuentra en la mayoría de las infecciones graves por estafilococos, y *Haemophilus influenzae*, que solía causar infecciones de oído con regularidad, y

ocasionalmente meningitis infantil antes de que tuviéramos una vacuna.

Estas cuatro especies bacterianas suelen identificarse en las infecciones respiratorias de vías altas, pero no solo en ellas. A veces causan la infección, pero la mayoría de las veces no lo hacen. Esta aparente contradicción puede explicarla el hecho de que estos microbios, cuyos nombres suenan tan mal, hayan podido entrar en un adulto o un niño hace tiempo y este no haya sido infectado, sino colonizado, algo generalmente inofensivo. Esta es una distinción muy importante que a menudo se pasa por alto.

La colonización significa que estas bacterias simplemente viven en nosotros, pero no nos hacen ningún daño. Aunque la colonización es un prerrequisito de la mayoría de las enfermedades, por sí sola no es suficiente. Casi todas las personas colonizadas están perfectamente sanas. *Staph aureus*, por ejemplo, puede colonizar la nariz de una persona de por vida, y ella nunca lo sabrá. Para la mayoría de la gente es parte de su microbioma, como se ha dicho anteriormente. En conclusión, la nariz y la garganta son huéspedes de vastas comunidades de bacterias, tanto de las amigas como de las potencialmente patógenas.

Además, se ha demostrado que algunas de estas bacterias contribuyen a nuestra salud al inhibir patógenos potenciales y modular nuestro sistema inmunitario. Uno de los ejemplos más interesantes es el de los estreptococos «viridans», un grupo de bacterias que viven pacíficamente en la boca de todo el mundo. En un principio fueron etiquetados como patógenos porque eran la causa principal de las infecciones en las válvulas cardíacas. Pero poco a poco fue quedando claro que por lo general residen en la boca, y solo en alguna ocasión entran en el torrente sanguíneo y acaban en una válvula previamente dañada. Ahora sabemos que, si mezclamos viridans inofensivos con estreptococos patógenos del grupo A, los viridans siempre ganan. Hacen retroceder al estreptococo. Resulta que una bacteria que solo es patógena a

veces puede proteger nuestra salud con notable eficacia. Esta dicotomía es un ejemplo importante del modo en que debemos estudiar muchas otras bacterias que suelen vivir en nosotros.

Pero volvamos al punto principal: ¿cuándo pueden los patógenos respiratorios causar problemas en los niños? ¿Cuándo deben ser tratados con antibióticos? Una respuesta es otra pregunta: ¿están los niños lo bastante sanos? Si tienen otra infección, como la gastroenteritis, o su sistema inmunitario se halla sobrecargado, por ejemplo, a causa de una alergia que bloquea sus trompas de Eustaquio, son más vulnerables y pueden sufrir infecciones del oído o de los bronquios más serias. En raras ocasiones, estas pueden enlazar con graves complicaciones, como una neumonía o una mastoiditis, que es la infección de los espacios aéreos adyacentes a los canales auditivos.

Las infecciones también pueden existir en niños aparentemente sanos. Si un millar de niños de una ciudad han estado expuestos al mismo germen, vírico o bacteriano —algo frecuente en invierno—, encontraríamos una serie de consecuencias. Unos no tendrán ningún síntoma; son simplemente portadores. Otros tendrán síntomas durante un día, y unos terceros durante dos o tres. A los cuatro o cinco días los números se reducen, pero siempre habrá unos pocos con infecciones prolongadas. La distribución traza la conocida curva en forma de campana: algunos no enferman, la mayoría enferman según el patrón normal y unos pocos están muy enfermos.

Un médico puede reconocer una infección grave, pero no predecir fácilmente a quién le costará recuperarse. Así, mientras que el número de los muy enfermos es bajo, quizá del 5 al 10 por ciento de los afectados, el 60 u 80 por ciento de los niños cuyos padres los llevan al médico porque se quejan de dolores de garganta u oídos salen con un antibiótico. Y la mayoría de las veces los médicos no tienen idea de si la enfermedad es bacteriana o vírica.

Los médicos tienen un buen motivo para prescribir, casi de un modo reflejo, antibióticos para muchas infecciones respiratorias de las vías altas: el temor a la fiebre reumática. Esta es una enfermedad inflamatoria muy seria que se asemeja al reumatismo y que típicamente se declara de dos a tres semanas después de una infección (faringitis estreptocócica) no tratada. Los anticuerpos formados contra la infección por el estreptococo tienen una «reacción cruzada» con este y atacan al miocardio, las articulaciones, la piel y el cerebro del niño; un caso trágico de identidad equivocada.

Antes de los antibióticos, uno de cada trescientos niños con una infección estreptocócica desarrollaba fiebre reumática o, si las cepas estreptocócicas eran muy activas, uno de cada treinta. Si, hoy en día, los médicos prescriben un antibiótico para la laringitis estreptocócica, no lo hacen para acortar el tiempo de la infección, que no dura mucho, sino para mantener a raya a la fiebre reumática.^[4] La mayoría de la gente, incluso algunos médicos, no entiende que el antibiótico se prescribe con este fin de prevención, y no como tratamiento.

Pero aquí está el problema. Los estreptococos del grupo A colonizan las gargantas de los niños todo el tiempo, especialmente en invierno. La situación puede persistir un par de meses, ya que solo son portadores sanos. Pero imaginemos que, durante ese tiempo, el niño contrae un virus del resfriado común y le duele la garganta. Los padres lo llevarán al médico, que hará un cultivo de la garganta, y *voilà*, aparece el estreptococo del grupo A. El médico prescribirá con razón antibióticos para prevenir la fiebre reumática cuando la causa de la infección es en realidad un virus.

Incluso si la infección es causada por bacterias, la enfermedad suele ser breve, y casi todos los niños mejoran al día siguiente o a los dos días. Pero si un niño recibe antibióticos y mejora, inevitablemente se pensará que fue gracias al antibiótico. Este es un ejemplo clásico del dicho de que correlación

no es causación. El hecho de que el niño mejore unos días después de tomar amoxicilina parece estar correlacionado de manera clara, pero eso no prueba que la mejora se deba al antibiótico.

¿Cómo, entonces, pueden los médicos distinguir una infección bacteriana o vírica leve y autolimitada de otra más seria? O ¿cómo pueden diferenciar la colonización de la infección? Esta pregunta es de una importancia crítica, porque la respuesta, que lamentablemente no es clara en ese momento, puede ayudar a reducir el uso excesivo de los antibióticos. Un médico astuto sabe que en la mayoría de los casos, no en todos, los niños con riesgo de desarrollar complicaciones graves muestran ciertas señales de advertencia: tienen fiebre más alta, sus síntomas duran más tiempo, el recuento de sus leucocitos no es normal y no tienen buen aspecto. Pero muchos casos se quedan en la ambigüedad.

Esta ambigüedad es importante. Hasta que los médicos puedan distinguir con facilidad las infecciones de garganta víricas de las bacterianas, siempre optarán por lo más seguro.^[5] Y se verán presionados por el tiempo; tienen que ver a cinco niños enfermos cada hora de su jornada laboral y completar todo el papeleo. La conjunción de falta de práctica y de diagnósticos rápidos, económicos y precisos, y la constante escasez de tiempo conspiran eficazmente en favor del sobretratamiento. Aunque están apareciendo nuevos métodos diagnósticos que puedan mejorar la situación, casi nunca se emplean. Tal como están las cosas, nadie quiere mojarse.

Y siempre existirá el temor a que el abogado hurgue en la casuística del tratamiento médico. ¿Qué sucede si el médico no trata a un niño y hay un resultado catastrófico? ¿Qué sucede si un abogado le pregunta por qué no le dio a ese niño un antibiótico para su infección de oído, que le provocó una meningitis y lo dejó paralizado?

La compleja dinámica que acabo de describir se ha desarrollado a una

escala sin precedentes, implicando a todos los niños de todo el mundo durante generaciones. El ciclo se repite, tal vez amplificándose. Cuando se trata a millones de niños por infecciones bacterianas que no tienen, no es difícil imaginar que el problema continuará.

La magnitud del uso de los antibióticos es enorme, y se ha incrementado año tras año. En 1945, un artículo publicado en el prestigioso *Journal of Clinical Investigation* informó sobre la gran eficacia de la penicilina en el tratamiento de 64 pacientes con neumonía.[6] A esa escala, semejante tratamiento producía resultados casi milagrosos. Pero en 2010 los servicios sanitarios prescribieron 258 millones de tratamientos con antibióticos en Estados Unidos.[7] Esta diferencia de más de un millón de veces supone unas 833 recetas por cada mil personas en todo el país. No sabemos si los antibióticos fueron tomados en todos los casos, pero es probable que así fuera en la mayoría de ellos. Los médicos de familia prescribieron aproximadamente una cuarta parte de los antibióticos, seguidos de los pediatras y los internistas. Los dentistas prescribieron el 10 por ciento, cerca de 25 millones de tratamientos al año.

La tasa de prescripción más alta fue para niños menores de dos años, 1.365 tratamientos por cada mil niños. Esto significa que el niño estadounidense recibió de promedio casi tres tratamientos con antibióticos en sus primeros dos años de vida. Y continuará recibiendo, de promedio, otros ocho tratamientos en los siguientes ocho años. Extrapolando las estadísticas actuales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, los datos indican que nuestros hijos reciben, de media, alrededor de diecisiete tratamientos con antibióticos antes de los veinte años. Este número es excesivo, pero concuerda con los resultados de estudios previos realizados en Estados Unidos y otros países desarrollados.[8]

Los adultos jóvenes en la veintena o la treintena reciben, de promedio, otros

trece tratamientos con antibióticos. Esto significa que a nuestros jóvenes se les administran treinta tratamientos con estos potentes medicamentos antes de los cuarenta años. Este es el promedio; unos toman más antibióticos y otros, menos. Pero las repercusiones son grandes. Muchas jóvenes serán las madres que, en la próxima generación, proporcionarán los microbiomas iniciales a sus hijos. Este es un proceso que examinaremos en breve. ¿Cómo afectarán tantos tratamientos a esta transferencia microbiana?

El primer problema reconocido del uso excesivo de los antibióticos fue la resistencia. Es muy sencillo: cuanto más a menudo introduzcamos antibióticos en nuestro cuerpo y el de nuestros hijos, tanto más probable será que seleccionemos las bacterias resistentes a su acción. Mucha gente no acaba de entender este fenómeno. Piensa que «se han vuelto resistentes a los antibióticos», cuando de hecho son las bacterias que encuentra o lleva las que se han vuelto resistentes.

He aquí una forma en que tiene lugar esta resistencia: un niño recibe un antibiótico para tratar una infección, por ejemplo amoxicilina. Este antibiótico es un derivado de la penicilina, y es el más comúnmente administrado a los niños pequeños en la mayoría de los países. Cuando ingiere la amoxicilina (generalmente en forma de suspensión), esta se absorbe en el intestino y entra en el torrente sanguíneo. Desde ahí viaja a todos los órganos y tejidos: estómago, pulmones, boca, garganta, piel, oídos y, en las niñas, la vagina, destruyendo las bacterias dondequiera que estén. Los llamados «antibióticos de amplio espectro», como la amoxicilina, son bactericidas especialmente buenos.

Pero aquí está el quid del problema: siempre hay transeúntes inocentes, multitud de ellos. En todas las poblaciones mixtas de bacterias las hay

vulnerables y resistentes. El antibiótico elimina las vulnerables de todo el cuerpo junto con el patógeno, que por lo general está presente en un solo lugar. Es como bombardear toda una zona cuando solo se necesita un golpe bien localizado.

Y ahora nos vemos con problemas. Cuando las especies vulnerables han disminuido o han sido eliminadas, las poblaciones de bacterias resistentes se expanden. Con menos competidores a su alrededor, prosperan. Son las afortunadas que proliferarán en el cuerpo infantil. Las resistentes pueden ser el propio patógeno a destruir o los muchos, muchísimos transeúntes.

La resistencia a los antibióticos se difunde dentro de las comunidades bacterianas de dos maneras generales. En primer lugar, con la multiplicación de los microorganismos que ya han adquirido resistencia, lo que llamamos «transmisión vertical». Es como la transferencia de genes de abuelos a padres e hijos, y así sucesivamente a lo largo de las generaciones. Cuando los antibióticos están en el ambiente, las bacterias que son resistentes se comportan de manera similar. Siguen dividiéndose y multiplicándose, transmitiendo sus genes, a diferencia de las bacterias vulnerables, que son inhibidas o eliminadas.

Los genes de esta resistencia también pueden difundirse a través del sexo, lo que llamamos «transmisión horizontal». Algunas bacterias son solitarias, pero muchas especies bacterianas son promiscuas, tienen sexo todo el tiempo. Pero no es exactamente como nos lo imaginaríamos, con dos bichos acostados en un diván. Lo que pasa es que pueden obtener o intercambiar genes como se hace con los cromos, y muchas de ellas confieren resistencia a los antibióticos. Cuando los genes de resistencia están presentes y hay antibióticos alrededor, se produce una selección natural de las cepas que tienen estos genes que propagar. De ese modo, puede decirse que las bacterias supervivientes se adaptan a los antibióticos diseñados para matarlas, con lo cual estos resultan

menos eficaces o completamente inútiles. Siempre que hay antibióticos alrededor, se favorece la resistencia en las poblaciones microbianas.

La dinámica de esta proliferación de las bacterias resistentes es instructiva. Por ejemplo, una pequeña dosis de amoxicilina es suficiente para matar a casi todos los neumococos encontrados, no a todos. En una población de un millón de neumococos, puede haber uno con una pequeña variación genética —un caso atípico— que surgió por casualidad y que es resistente a la amoxicilina. Después de morir los 999.999 sin esa variación, el que queda se multiplica, disfrutando del nicho vacío que creó la amoxicilina; se vuelve así dominante. Ocasionalmente, una de estas bacterias resistentes pasa a otro niño a través de la tos o los estornudos. Ahora imaginemos que el segundo niño también recibe una dosis alta de amoxicilina. De nuevo, todos los neumococos vulnerables mueren, y ahora, entre esas bacterias más resistentes, hay una variante que lo es aún más y que sobrevive y prospera equipada con su armamento bacteriano habitual. Y así sucesivamente.

La resistencia aumenta poco a poco, o también puede hacerlo con rapidez. A veces, una cepa resistente recoge nuevos genes de otra bacteria «teniendo sexo» con ella y, de golpe, adquiere un alto grado de resistencia a toda una categoría de agentes antibióticos. En muchas ocasiones, ese gen se adquirió de un microorganismo transeúnte que fue seleccionado y reforzado en tratamientos con antibióticos anteriores.

Siempre que se administra amoxicilina a los niños que tienen neumococos en la nariz y la garganta, sean o no inofensivos, la resistencia al antibiótico es inevitable. No sucede con todos los niños ni con todos los tratamientos con ese antibiótico. A veces no aparecen las variantes, o lo hacen pero están menos adaptadas y no se transmiten a otros. Esto es como un casino; en cualquier niño, o en cualquier comunidad, el papel del azar es determinante. Los microbios resistentes pueden fallar y ser eliminados; seguro que esto es lo

que ocurre en la mayoría de las ocasiones. Pero algunos pueden persistir durante años. En un capítulo posterior me referiré a unos estudios nuestros que lo prueban. Pero, solo de esta manera, la resistencia a las penicilinas se ha ido incrementando, lenta pero inexorablemente, en los últimos decenios a escala mundial. Y este no es más que un ejemplo, pues la resistencia a los macrólidos (como la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina), las tetraciclinas (como la doxiciclina), las fluoroquinolonas (como la ciprofloxacina) y los nitroimidazoles (como el metronidazol) está aumentando.

A esto se añade el problema de que los padres no son conscientes de que la resistencia a los antibióticos se vaya extendiendo en la comunidad, o no les importa mucho. Volviendo al ejemplo de las infecciones de los oídos, la conversación en las consultas médicas es más o menos como sigue:

MÉDICO: La razón de que su hija esté tan quisquillosa es que tiene una infección de oído.

MADRE: Me lo figuraba, porque ya la ha tenido antes. ¿Podríamos darle un antibiótico?

MÉDICO: Bueno, en más del 80 por ciento de los casos, la infección se debe a un virus, y los antibióticos no funcionarían.

MADRE: ¿Y qué pasa con el otro 20 por ciento?

MÉDICO: Bueno, es que estamos usando demasiados antibióticos.

Cuanto más los usemos, mayor será la resistencia, y esta se está extendiendo por toda la comunidad.

La madre hace un rápido cálculo. La comunidad significa otros niños, pero su hija podría estar en ese 20 por ciento. «Los antibióticos no hacen daño, y quiero lo mejor para ella.»

El médico hace otro rápido cálculo. Cierto, puede que los antibióticos no le sirvan, pero tampoco le harán daño. «De acuerdo, le voy a recetar amoxicilina para que la tome durante diez días.»

Se avecina una segunda crisis, acentuada por el uso excesivo de los antibióticos y la resistencia a ellos: las compañías farmacéuticas rehúyen la tarea de desarrollar nuevos antibióticos que contrarresten la resistencia. Ya existen algunas infecciones que no pueden tratarse con los antibióticos actuales, y es probable que haya aún más.

Los antibióticos varían desde los de espectro reducido, que solo atacan a algunos tipos de bacterias, hasta los de amplio espectro, que matan a una mayor variedad de microbios. La mayoría de las compañías farmacéuticas favorecen a los segundos porque, cuanto más extendido esté su uso, mayores serán sus beneficios. Y los médicos también los prefieren por una buena razón, y es que puede ser difícil determinar si una infección la causan estreptococos, estafilococos o *E. coli*, y los agentes de amplio espectro cubren toda la variedad. Pero tienen un inconveniente nada desdeñable: cuanto más amplio es el espectro, tanto mayor es la selección para la resistencia.

Está claro que, cuanto más usemos los antibióticos, más rápidamente se producirá la resistencia y se reducirá la vida útil de cada uno de estos. En los primeros tiempos tras su descubrimiento, por lo general los científicos iban por delante de esta tendencia desarrollando con regularidad nuevos medicamentos. Pero ahora la fuente se está secando. Los antibióticos «fáciles» ya han sido descubiertos. La mayoría de las compañías farmacéuticas han modificado sus fórmulas antibióticas sin que tengan nuevos ingredientes, que es como decorar los mismos pasteles con otros colores.

No es rentable para las compañías tomarse la molestia y asumir el enorme gasto de desarrollar nuevos antibióticos, especialmente si no tendrán un uso muy extendido. Las farmacéuticas quieren desarrollar fármacos que tomen millones de personas durante años, como los medicamentos para tratar el exceso de colesterol, la diabetes y la hipertensión. Estos sí les proporcionan

beneficios. Uno que solo unos pocos miles de personas necesiten cada año y que utilicen durante unas pocas semanas no se puede desarrollar con nuestros modelos económicos actuales.

Hace unos años, cuando ocupaba un puesto en la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), una de mis tareas era participar en los esfuerzos para convencer al Congreso de Estados Unidos de que aprobara leyes que podrían ayudarnos a dar vía libre al desarrollo de nuevos antibióticos. En la IDSA estábamos muy preocupados (y todavía lo estamos) por la falta de desarrollo de nuevos antibióticos, pues sabíamos que el proceso lleva años. No podemos esperar a que aparezca una bacteria altamente contagiosa que sea resistente a todos nuestros antibióticos y suframos su ataque para pasar a la acción. Durante varios años hice repetidos viajes a Washington para trabajar con otros miembros del equipo de la IDSA, otras organizaciones con los mismos objetivos y los familiares de personas que habían muerto o enfermado de gravedad por haber resultado infectadas con bacterias resistentes. Testificamos en el Congreso cada vez que tuvimos la oportunidad, en sesiones informativas o en reuniones informales de comité.

Las historias de jóvenes sanos víctima de terribles infecciones incontrolables eran tan lamentables como aterradoras. Un día, Brandon Noble, un jugador de fútbol profesional que jugó con los Washington Redskins, acudió a aportar su testimonio. Había llegado a la cima de su profesión, y todos lo conocíamos en la sala. Pero, como muchos deportistas profesionales, había sufrido una serie de lesiones, que en su caso le afectaron a una rodilla. Fue al hospital para que le operaran de una rotura de ligamentos, una intervención relativamente rutinaria. Cada año se hacen miles de ellas sin contratiempos. Pero la rodilla se le infectó con un estafilococo resistente a los antibióticos llamado SARM (siglas en inglés de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina).^[9] Tuvieron que drenarle y limpiarle la rodilla muchas veces; a

pesar de estos tratamientos necesarios, las partes móviles de la rodilla quedaron permanentemente destrozadas. Cuando por fin se curó de la infección, no podía caminar con normalidad, y su carrera había terminado. Viéndolo cojear hasta el micrófono, el alcance de las secuelas era evidente. Más tarde dijo: «Lo peor y más inesperado a que me he enfrentado en mi carrera futbolística ha sido una cosa minúscula que no puedo ver».[10]

El siguiente testigo fue una madre de un pequeño pueblo de Pennsylvania que habló sobre su hijo, Ricky Lanetti, un estudiante universitario que también era jugador de fútbol americano. Se estaba preparando para la eliminatoria de los campeonatos de la División III de la NCAA cuando notó una zona inflamada en el trasero.[11] Era un pequeño absceso, bastante común, solo un poco más grande que una espinilla. Nadie, y mucho menos él, estaba preocupado; se estaba preparando para el gran partido.

Días más tarde, aquel joven deportista moría de una infección por SARM que se propagó del absceso a todo el cuerpo. Su sistema inmunitario no pudo con ella, y ninguna dosis de antibióticos pudo salvarlo. El llanto de su madre resonaba en la sala, que guardaba completo silencio. Me mostró una bonita foto de ella con su hijo, alto como una torre, vistiendo los colores de su equipo. Él ya no estaba.

Cuando los miembros del Congreso consideran un problema determinado, a veces invitan a algunas partes interesadas a una reunión convocada por uno de los subcomités en el Senado o la Cámara. Las reuniones se celebran en salas grandes, impresionantes en su estructura y su mobiliario clásicos, símbolos del poder de nuestra democracia. Dichas estancias están llenas de personas que ocupan su puesto conforme a un orden jerárquico: los miembros de la comisión del Congreso, sentados frente a un estrado; en las mesas delante de ellos testifican los oradores, y en los asientos posteriores se sientan los oradores que esperan su turno junto con los asistentes del Congreso y las

personas que quieran escuchar la sesión.

En una audiencia hay a menudo tres o cuatro grupos de oradores organizados por el personal según los temas particulares que se discutirán. Primero llegan los miembros del Congreso y las celebridades, luego sus amigos y, finalmente, los representantes de las organizaciones interesadas en los debates. Yo testifiqué en múltiples ocasiones sobre el tema, y la IDSA, a pesar de ser la organización profesional más preocupada y más experta en el tema, siempre estaba en el último grupo. Cuando lo hacía, después de horas de testimonios soporíferos, discursos autocomplacientes de informadores y congresistas y descansos, la sala solía estar casi vacía. La mayoría de los miembros del Congreso se habían ido, pero el presidente tenía que seguir allí para cerrar aquellas sesiones sobre asuntos de interés nacional.

Y de nuevo la misma situación. Al final me senté a la mesa para declarar. Había preparado mi discurso sobre las razones por las que era necesario reforzar la provisión de nuevos medicamentos y nuestras sugerencias sobre la manera de hacerlo. El único congresista aún presente era el presidente del subcomité, un hombre mayor con un marcado acento sureño. Antes de que yo pudiera comenzar, dijo que estaba contento de escuchar testimonios sobre el tema. Y continuó así: «Hace unas semanas estaba con un amigo. Estábamos jugando al golf. Me contó lo mucho que le dolía la rodilla y que lo iban a someter a una operación para implantarle una prótesis. Cuando volví a verlo fue en su funeral. Durante la operación, la rodilla se le infectó con el SARM, que lo mató sin más. No había manera de tratarlo. Por eso sé de qué va a hablar usted».

Solo había un puñado de asistentes dispuestos a escucharme, pero el congresista había captado la razón de que necesitamos tomar determinadas medidas. Su comité informó favorablemente sobre la legislación reclamada, que al final se convirtió en parte de una ley federal destinada a crear

incentivos para las empresas dispuestas a desarrollar nuevos antibióticos. Aun así, persistirá la paradoja de que usamos demasiados antibióticos pero no tenemos los suficientes para tratar la incidencia emergente de las infecciones resistentes. En realidad, los problemas están relacionados; el primero aumentará la probabilidad del segundo.

Sin embargo, la resistencia a los antibióticos no es solo un problema derivado del abuso de los antibióticos. También se deriva de lo que hacemos con los animales de granja.

El ganadero moderno

Imaginemos unas reses pastando y rumiando pacíficamente en un prado, moviéndose de un lugar a otro para encontrar hierba fresca. Podríamos imaginar una escena de nuestro pasado agrario descrita por Norman Rockwell: establos cuidados, bonitas cercas de madera, reses dentro de su perímetro y, rompiendo el silencio, el zumbido ocasional de algún insecto o los movimientos de la cola de los animales.

Otra imagen: vacas alineadas en pequeños corrales metálicos, filas tras filas de ellas con la cabeza apoyada en los comederos repletos de maíz. Un olor denso y acre de estiércol llega a kilómetros de distancia. Se deja a las vacas en grandes cebaderos donde se apiñan en el suelo, comiendo todo el tiempo y rodeadas de sus propios excrementos.

La mayoría de los antibióticos producidos en Estados Unidos no están destinados a los humanos, sino a esos gigantescos cebaderos y a sus equivalentes para cerdos, pollos y pavos. Son instalaciones industriales modernas e integradas para engordar a millones de animales destinados al sacrificio (miles de millones en el caso de los pollos). La ciencia agrícola trata de maximizar la producción de carne, con un interés particular en optimizar la eficiencia de la alimentación: la conversión de las calorías del pienso en carne. Añadir antibióticos a los alimentos de estos animales es fundamental en este proceso de engorde. Pero también ha contribuido a aumentar la resistencia a los antibióticos por parte de los microbios que viven

en el ganado y los residuos de antibióticos en nuestra comida y en el agua. Y esto constituye una analogía importante, aunque desagradable, de lo que podríamos estar haciendo a nuestros hijos.

Ahora sabemos que la resistencia a los antibióticos se desarrolla en los humanos cuando un medicamento mata microbios sensibles sin afectar a los microbios ocasionales que, por medio de la variación genética, han adquirido resistencia. Las especies resistentes proliferan, haciendo que los tratamientos con antibióticos sean menos efectivos. Lo mismo ocurre en las granjas, pero aquí trataré más detenidamente este proceso.

Bacterias, hongos y algas se han combatido entre sí durante cientos de millones de años para ganar la partida en un juego interminable de guerra química.[\[1\]](#) En su lucha por sobrevivir, produjeron antibióticos naturales para su autodefensa. Al mismo tiempo desarrollaron genes que neutralizarían sus propios antibióticos y los de sus enemigos. De ese modo aparecieron en los microorganismos dos clases de genes sofisticados, los dedicados a fabricar antibióticos y los que conferían resistencia a los antibióticos.

En 2011, unos científicos que analizaban bacterias de treinta mil años de antigüedad en el permafrost de Yukón descubrieron que estas bacterias son capaces de resistir los antibióticos, tanto los producidos de manera natural como los fabricados por el moho del pan y los semisintéticos, que tienen estructuras nucleares similares.[\[2\]](#) El hallazgo era una prueba directa de que los antiguos genes de la resistencia a los antibióticos eran comunes mucho antes de nuestro uso de antibióticos para tratar enfermedades. Una implicación de esta antigua carrera armamentística sería que nosotros no somos los causantes de esta resistencia. Decir que no es culpa nuestra es cierto solo en parte; aunque la resistencia viene de lejos, la hemos empeorado mucho. Ni siquiera sabemos en cuántos órdenes de magnitud la hemos multiplicado en nuestro espacio humano, pero seguramente lo hemos hecho en un grado

considerable. Incluso la vida en pleno océano que aun así vive entre nuestros desechos demuestra la extensión de la resistencia originada por nuestras actividades.[\[3\]](#) Es una huella que estamos dejando en todas partes.

Otra implicación de la antigüedad de la resistencia es que no habrá una solución fácil al problema. Nunca conseguiremos que desaparezca, porque Darwin tenía razón en sus teorías. Siempre habrá una fuerte selección de la resistencia cuando las poblaciones de microbios se encuentren sometidas a una gran presión, en este caso de los antibióticos. Un corolario de esta realidad es que nunca inventaremos un superantibiótico que lo cure todo. Los microbios son demasiado diversos, y la naturaleza siempre inventará nueva munición.

Nuestros bucólicos corrales han sido reemplazados por esos criaderos industriales con decenas de miles de animales encerrados. Una sola instalación de ganado porcino puede contener más de dos mil cerdos. Una sola para aves puede incluir más de veinte mil gallinas. Al encerrar a los animales en espacios pequeños e insalubres, los ganaderos crean las condiciones perfectas para que las bacterias proliferen y se propaguen.

Pero la razón principal por la que los ganaderos dan antibióticos a sus animales no es para que puedan vivir hacinados con menos enfermedades. De hecho, no dan a sus animales dosis terapéuticas, las que serían necesarias para tratar infecciones. En la mayoría de las granjas industriales se da a los animales alimento o agua tratados con una dosis subterapéutica de algún antibiótico. Los ganaderos hacen esto para mejorar la eficiencia de la alimentación. A este efecto de una dosis subterapéutica de antibióticos se lo llama «promoción del crecimiento».

La práctica se remonta a mediados de la década de 1940, cuando las

compañías farmacéuticas descubrieron que los animales que recibían antibióticos ganaban más peso al aumentar su masa muscular con más rapidez que los animales que no los recibían.[4] Al revisar la literatura anterior, encontré un estudio especialmente interesante de 1963.[5] Sorprendentemente (al menos para mí), ya entonces se describía la naturaleza de la interacción entre los microbios intestinales y los antibióticos. Aquellos científicos se preguntaban si los efectos de la promoción del crecimiento observados en los animales se debían a los antibióticos (actuando sobre los tejidos) o a sus efectos sobre el microbioma (que denominaban «la flora normal»). Entonces criaron dos grupos de pollos, uno en las circunstancias habituales, lo que llamamos «de la manera convencional», y el otro en condiciones de ausencia de gérmenes. Los animales libres de gérmenes habían sido criados para que no hubiese microbios viviendo en o sobre sus cuerpos. En cada grupo, la mitad de los animales recibió antibióticos con su alimentación, mientras que la otra mitad, que sirvió de referencia, no los recibió.

Como era de esperar, los pollos criados de modo convencional y expuestos a bajas dosis de antibióticos crecieron más que los no tratados de control. Pero los dos grupos de pollos libres de gérmenes dieron una sorpresa: los que recibieron antibióticos no eran más grandes que los que no los recibieron. Esto indicaba que los microbios de un pollo eran esenciales para que se produjera el efecto de promoción del crecimiento; los antibióticos por sí solos eran ineficaces. Estos hallazgos han estado disponibles durante más de cincuenta años, pero fueron ignorados y luego olvidados.

El resultado fue que los ganaderos no tardaron en darse cuenta de que sus animales podrían ganar un 5, 10 o 15 por ciento más de su peso normal a un coste relativamente bajo. Y el corolario de todo esto fue que ganaron más peso por unidad de alimento que consumían, algo que recibió el nombre de «eficiencia de la alimentación mejorada». Las compañías farmacéuticas

comprendieron que podían obtener mayores beneficios vendiéndoles a los ganaderos antibióticos por toneladas en vez de por miligramos para uso médico.

En la actualidad, se estima que entre el 70 y el 80 por ciento de todos los antibióticos vendidos en Estados Unidos se utilizan con el único fin de engordar animales, cientos de millones de vacas, gallinas, pavos, cerdos, ovejas, gansos, patos y cabras. En 2011, los criadores de estos animales compraron casi 14 millones de kilos de antibióticos para su ganado, la mayor cantidad registrada hasta ese momento. No sabemos el número exacto, porque estas cantidades son secretos celosamente guardados. Tanto los ganaderos como la industria farmacéutica están a la defensiva en lo tocante a sus prácticas. Según el ex presidente de la Agencia de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, por sus siglas en inglés), David Kessler, hasta 2008 el Congreso no exigía que las compañías farmacéuticas informaran a la agencia sobre las cantidades de antibióticos que vendieron para su uso en la agricultura. Las empresas tampoco proporcionan información sobre cómo se administran estos, a qué animales y por qué.^[6] Los grupos de presión de la industria han conseguido bloquear la mayoría de los intentos de reducir el uso de antibióticos en animales, y debido a esta incesante batalla ha habido poca investigación sobre los pros y los contras de la promoción del crecimiento. Con la excepción de unos pocos científicos orientados a la industria, pocas personas han estado prestando suficiente atención al asunto.

Mientras tanto, ecologistas y médicos lamentan la práctica de la promoción del crecimiento, y señalan que los agricultores dan a los animales los mismos medicamentos que las personas reciben de médicos y cirujanos. En 2013, la Unión de Consumidores examinó cadáveres de cerdos y descubrió que trece de las catorce muestras de estafilococos obtenidas de los cerdos eran resistentes a por lo menos un antibiótico. Y lo mismo seis de las ocho muestras

de salmonela y ciento veintiuna de las ciento treinta y dos muestras de yersinia.[7] En una muestra se encontró SARM, el temible y a veces letal estafilococo resistente del que ya hemos hablado. ¿Por qué malgastamos nuestros preciados antibióticos, incluso los que salvan vidas, cuando lo único que hacen es que la carne nos salga unos céntimos más barata?

En 2011, más de la mitad de las muestras de pechuga de pavo, chuleta de cerdo y carne picada de ternera recogidas en los supermercados para ser examinadas por el Gobierno contenían bacterias resistentes a los antibióticos, las que a veces llamamos «superbacterias».[8] En realidad, no existe algo así como una superbacteria (un término inventado por los periodistas), pero si uno de estos microorganismos altamente resistentes nos infectara una rodilla o una válvula del corazón, y no hubiese antibióticos eficaces contra él, pensaríamos que posee superpoderes.

La resistencia no es el único problema. El Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (un programa conjunto de la Agencia de Alimentos y Medicamentos y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) encontró que un 87 por ciento de la carne recogida en los supermercados contenía enterococos normales y resistentes a los antibióticos, lo cual indica contaminación fecal.[9] Dos de estas especies de bacterias, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, figuran entre las principales causas de infecciones en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales estadounidenses. Existe la posibilidad de que algunos de sus pacientes adquirieran versiones resistentes de ellas a través de la comida servida allí.

En 1986, Suecia prohibió el uso de antibióticos para la promoción del crecimiento, y la Unión Europea prohibió esta práctica en 1999.[10] Desde entonces, el uso de todos los antibióticos en la alimentación animal para estimular el crecimiento está prohibido en toda Europa.

Los productores de alimentos y las compañías farmacéuticas de Estados

Unidos aducen que no hay pruebas sólidas de que los microbios resistentes a los antibióticos de los animales estén infectando a los humanos. Pero la verdad es que tenemos pruebas de hace más de treinta años que demuestran que el mismo microorganismo —con los mismos patrones de resistencia a los antibióticos—[\[11\]](#) aparece en personas enfermas y en animales tratados con antibióticos de promoción del crecimiento. Por ejemplo, más de dos mil cepas diferentes de salmonela han sido tipificadas y tienen nombres, por lo que sabemos cuáles son. Una larga serie de brotes de esta en humanos nos remite a las granjas industriales. Los microbios aislados de los animales, la comida y las personas infectadas demuestran tener perfiles moleculares idénticos, además de los patrones de resistencia a los antibióticos.

Este muro de piedra desafía a la razón y representa el tipo de libertarismo no intervencionista que está erosionando nuestra salud pública. Las bacterias respetan el dogma político tan poco como reconocen los límites políticos y las jurisdicciones. En marzo de 2013, un estudio danés aportó otra prueba preocupante. Recurriendo a la secuenciación completa del genoma de bacterias, los investigadores demostraron que las infecciones por SARM de dos ganaderos daneses fueron causadas por el mismo organismo que infectó a los animales, algo que no podía suceder por casualidad y que probaba que el origen de la infección era el contacto con sus animales.[\[12\]](#)

El problema no está limitado a las bacterias resistentes que se hallan en la comida procedente de granjas industriales que compramos. Los antibióticos mismos llegan a nuestra comida, sobre todo en carnes, leche, quesos y huevos. La Agencia de Alimentos y Medicamentos exige a los agricultores que establezcan un periodo de limpieza entre la última dosis de un antibiótico y la fecha en que se sacrifica al animal. Pero las inspecciones son poco frecuentes,

y su aplicación se reduce al mínimo.

A los alimentos que encontramos en los estantes de los supermercados se les permite unos límites máximos de residuos de antibióticos. Por ejemplo, la leche puede tener legalmente hasta cien microgramos de tetraciclina por kilogramo. Esto significa que un niño que bebe dos tazas de leche al día ingerirá unos cincuenta microgramos de tetraciclina cada día. No es mucho, pero pensemos en los muchos niños que toman leche a diario, año tras año. Y ese nivel es solo para la tetraciclina. Los demás antibióticos tienen sus propios límites permitidos. Un informe de 1990 afirmaba que entre el 30 y el 80 por ciento de las muestras de leche tenían antibióticos detectables, en especial sulfamidas y tetraciclina.[\[13\]](#)

Los estudios de los años ochenta y noventa demostraban que los referidos límites legales se excedían el 9 por ciento de las veces en carnes, leche y huevos. Por lo tanto, es probable que estemos ingiriendo antibióticos cada vez que comemos estos alimentos procedentes de animales a los que se los han administrado. La mayoría de las personas que dicen no haber tomado un antibiótico en años están equivocadas. Millones de nosotros estamos expuestos a diario, y no solo a través de los alimentos. Los antibióticos se encuentran también en el agua, especialmente las vertidas por las granjas y las residuales. Los actuales tratamientos de purificación del agua son excelentes para reducir bacterias y virus dañinos, pero no eliminan por completo los antibióticos. Un estudio realizado en 2009 en varias ciudades de Michigan y Ohio halló bacterias y genes resistentes a los antibióticos en todas las aguas de las fuentes, en el agua potable de las plantas de tratamiento y en el agua del grifo.[\[14\]](#) Las cantidades eran pequeñas y los niveles más altos estaban en el agua del grifo, lo cual es bastante lógico.

El pescado comercial de piscifactoría, como el salmón, la tilapia y el bagre, además de mariscos cultivados como la gamba y la langosta, reciben dosis

relativamente elevadas de antibióticos, no tanto para estimular su crecimiento como para combatir enfermedades asociadas a las condiciones de hacinamiento en que se crían. Al igual que con el ganado, la Agencia de Alimentos y Medicamentos exige un periodo de limpieza de antibióticos, pero rara vez se inspeccionan a los peces criados así. Los pescados y mariscos producidos en Asia están más contaminados. Las infracciones abundan.

La oxitetraciclina —un antibiótico estrechamente emparentado con una forma de tetraciclina muy utilizada en personas— y la estreptomicina se utilizan hasta en manzanas y peras para combatir el llamado «fuego bacteriano», una enfermedad de los árboles frutales. Este uso no tiene que ser divulgado. Es probable que nunca hayamos imaginado que el producto etiquetado como «ecológico» pudiera contener antibióticos. Las bacterias resistentes a ellos también terminan en los fertilizantes y en el suelo, contribuyendo a que se multipliquen aún más en nuestro ecosistema.

La agricultura y la ganadería modernas, con su producción intensiva de toda clase de alimentos, desde la carne hasta la fruta, están transfiriendo directamente a los humanos las bacterias resistentes a los antibióticos y los antibióticos mismos; más tarde analizaremos las posibles consecuencias. Pero, en lo tocante a mi trabajo, el aspecto más importante es la promoción del crecimiento. Si recibir antibióticos a una edad temprana engorda a nuestros animales de granja y modifica su desarrollo, ¿no podría ocurrirles algo parecido a nuestros hijos si les damos tantos antibióticos? ¿Estamos engordándolos sin darnos cuenta cuando nuestra intención es tratar sus enfermedades?

Madre e hijo

En la década de 1950 aparecieron dos nuevos medicamentos para tratar problemas comunes del embarazo. Uno era la talidomida y el otro el dietilestilbestrol, también conocido como DES. Eran fármacos que se consideraban seguros para las embarazadas y que tenían beneficios reales o supuestos. Ambos proporcionan una seria advertencia sobre los peligros de tratar a millones de embarazadas sanas con medicamentos potentes.

Vayamos con la ahora infame historia de la talidomida. Descubierta en Alemania del Este a mediados de la década de 1950 y lanzada en 1957 como un medicamento contra el insomnio y la ansiedad, pronto se demostró eficaz para aliviar las náuseas matutinas. Las mujeres estaban entusiasmadas. Nadie cuestionó su uso porque la mayoría de los científicos y médicos creían que el medicamento no atravesaba la placenta; entonces, si la madre estaba bien, el hijo también lo estaría.

Todos sabemos lo que por desgracia sucedió. Entre 1957 y 1961 se recetó la talidomida a miles de mujeres. En 1960 se podía comprar sin receta en Alemania. Todavía hoy desconocemos cuántas mujeres estuvieron expuestas. Lo que sí sabemos es que entre diez mil y veinte mil niños nacieron con serios defectos, principalmente en el desarrollo de las extremidades —brazos y piernas acortados o ausentes—, así como anomalías en la pelvis, los ojos y los oídos. Muchos defectos fueron letales. Una vez que se aclaró lo que estaba pasando, la talidomida fue prohibida de inmediato.

Afortunadamente, Frances Kelsey, la comisionada de la Agencia de Alimentos y Medicamentos estadounidense, suspendió la aprobación de la talidomida hasta que pudiera demostrarse que era segura. Gracias a ella, las mujeres de Estados Unidos se libraron en gran medida de la tragedia de esos defectos congénitos en sus hijos, a no ser que adquirieran la talidomida en otro país. Su toxicidad era obvia en el momento del alumbramiento, y después de que aparecieran múltiples casos no fue difícil entender lo que había sucedido. Aun así, se tardó unos años, entre discusiones y preguntas sobre si los defectos congénitos se debían a pruebas de bombas nucleares y otras causas, en prohibir el medicamento. Durante esos años, los estragos se extendieron inmisericordes.[\[1\]](#)

Una segunda advertencia fue la que se hizo en relación con una forma de estrógeno, el DES, desarrollado en la Universidad de Oxford en 1938 contando con una subvención del Consejo de Investigaciones Médicas británico. Nunca fue patentado, porque había una política contra el lucro obtenido con medicamentos descubiertos gracias a fondos públicos. Como resultado, el DES estaba a disposición de cualquier compañía que quisiera producirlo, y muchas lo hicieron. En 1941, la Agencia de Alimentos y Medicamentos permitió su uso para tratar una serie de síntomas de la menopausia, para detener la lactancia después del nacimiento y para reducir la obstrucción mamaria. El DES no tenía efectos secundarios visibles o importantes, y en la década de 1940, en medio de una gran oleada de entusiasmo, los médicos comenzaron a utilizarlo en embarazadas para tratar una amplia variedad de problemas, como prevenir el aborto recurrente y aliviar las náuseas matutinas.

El DES apareció en una época en que el público creía en el poder de la medicina y confiaba en la autoridad de los médicos. Los anuncios de las revistas médicas mostraban hermosos bebés de aspecto saludable, despiertos

y sonrientes, sugiriendo que su salud de hierro se debía al DES. Fue difícil para numerosos médicos resistir la marea, ya que muchos de sus colegas lo usaban y grandes compañías con una gran reputación lo promocionaban. Probablemente fueran más de tres millones de embarazadas las que recibieron el DES, sobre todo en Estados Unidos, pero también en otros países desarrollados. Por desgracia, no había una verdadera ciencia que respaldara aquella fe en el medicamento. Su popularidad fue un ejercicio de puro marketing.

En 1953, se publicó en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology* un ensayo clínico cuidadosamente realizado que demostraba que el DES no mejoraba en lo más mínimo el curso del embarazo.[\[2\]](#) Poco a poco los libros de texto de medicina empezaron a decir que no era efectivo. Aun así, el DES continuó utilizándose en el embarazo durante años. Hubo una desconexión entre lo que la literatura médica aconsejaba y lo que los médicos hacían. La inercia, la costumbre y la presión de los compañeros prevalecieron. Aunque era ineficaz, nadie pensó que no fuese seguro.

Los primeros problemas se manifestaron en 1971, cuando unos médicos de Boston publicaron un estudio sobre un cáncer muy raro, llamado adenocarcinoma de células claras, que afecta a la vagina.[\[3\]](#) La mayoría de los cánceres vaginales se presentan en mujeres mayores, pero aquel lo hacía en adolescentes o adultas jóvenes. Una investigación reveló que las madres de siete de las ocho pacientes del estudio habían tomado DES durante el embarazo. Aquellas adolescentes y jóvenes estuvieron expuestas a este medicamento en el útero de sus madres, pero las consecuencias no se manifestaron hasta entre catorce y veintidós años después. Aparecieron más casos. Ahora sabemos que el haber estado expuestas al DES en el útero multiplicaba por cuarenta el riesgo de sufrir este cáncer.

Aunque estos tumores son raros, resultaron ser la punta del iceberg. Un

estudio de 2011 encabezado por el doctor Robert Hoover en el Instituto Nacional del Cáncer comparó los riesgos acumulativos en mujeres expuestas al DES en el útero con otras no expuestas a él, y encontró una duplicación de su tasa de esterilidad (un 33,3 por ciento frente a un 15,5 por ciento).[\[4\]](#) Las niñas DES tenían así menos posibilidades de ser madres en el futuro. La exposición también tenía efectos significativos sobre los embarazos, como posibles abortos en el segundo trimestre (un 16,4 por ciento frente a un 1,7 por ciento), mayores tasas de partos prematuros, con todos los problemas que estos conllevan, y más casos de cáncer de mama precoz.

Los hijos varones de mujeres que tomaron DES también registraron un incremento del riesgo de padecer enfermedades en los aparatos genitales, como quistes y dificultades para que los testículos descendieran adecuadamente desde el abdomen. Y hay unos pocos estudios que apuntan efectos similares en los nietos de las mujeres que tomaron DES.

Estos graves problemas de salud no se detectaron antes porque, a diferencia de la talidomida, los efectos se retrasaron décadas. Y también son muchas las razones por las cuales una mujer puede ser estéril. Alguien tuvo que establecer una hipótesis y estudiar con meticulosidad los posibles riesgos acumulativos de que tales problemas fuesen mayores en los hijos de madres tratadas con DES. Y ahora lo sabemos.

Se me ocurre una moraleja derivada de estos casos. Son una lección que muchos de nosotros aprendimos muy pronto de nuestros padres: que otros hagan determinadas cosas no significa que sean acertadas. En aquel entonces era normal que las embarazadas recibieran DES y talidomida. Hoy es normal que se practique la cesárea y que se tomen antibióticos durante el embarazo. Y esto se hace a una escala sin precedentes.

En todo el reino animal, las madres transfieren microbios a sus crías en el momento de nacer. Varias especies de renacuajos adquieren bacterias específicas de la piel de las ranas madres a pesar de que todas viven en la misma charca con la misma mezcla de bacterias. Cuando las gallinas ponen huevos, estos adquieren bacterias de una bolsa abundante en ellas cerca de la cloaca. Y, durante milenios, las crías de los mamíferos han adquirido poblaciones de microbios al pasar por la vagina de la madre. Este traspaso microbiano es también un aspecto crítico de la salud infantil en los humanos. Hoy está en peligro.

En los últimos ciento cincuenta años, las prácticas relativas al parto han cambiado drásticamente. Es cierto que el acto de dar a luz es más seguro que nunca. Los hospitales están equipados para ocuparse de todo tipo de incidencias que en el pasado acababan con la vida de innumerables mujeres y sus hijos. Pero este enorme progreso se ha visto acompañado de un riesgo silencioso que estamos empezando a entender: las elevadas tasas de cesáreas y el uso excesivo de antibióticos en madres y recién nacidos están alterando los tipos de especies microbianas que las madres siempre han transmitido a sus recién nacidos.

Los microbios desempeñan un papel oculto en el curso de todo embarazo. Un ejemplo: ¿alguna vez nos hemos preguntado por qué las embarazadas ganan un peso extra que no puede explicarse por el tamaño del feto y de la placenta? Las bacterias son la respuesta.

La sangre materna transporta nutrientes, oxígeno y ciertos anticuerpos al feto a través de la permeable placenta. Los excrementos fetales y el dióxido de carbono son devueltos a la sangre de la madre, cuyos órganos eliminan. Por lo que sabemos, no suele haber bacterias en el útero. Se cree que es un ambiente completamente estéril, aunque este principio de la medicina está siendo cuestionado.[\[5\]](#) Sin embargo, sabemos que las infecciones particulares, como

la rubeola o la sífilis, pueden causar estragos en una etapa tan temprana de la vida.

A medida que el feto crece, los senos y el útero de la madre comienzan a agrandarse. De manera simultánea e invisible, los microbios de su tubo gastrointestinal comienzan a alterarse. Durante el primer trimestre, ciertas especies de bacterias están sobrerrepresentadas, mientras que otras se vuelven menos comunes. En el tercer trimestre, justo antes del parto, se producen cambios aún mayores. Estos, que afectan a multitud de especies, no son fortuitos. Las composiciones cambian en la misma dirección en las decenas de mujeres que han sido estudiadas.[\[6\]](#) El patrón indica que estos microbios están haciendo algo importante, como si fueran parte de un rasgo adaptativo diseñado para facilitar el embarazo y prepararse para el parto.

Hace unos años la doctora Ruth Ley, una joven científica de Cornell que acababa de dar a luz, se propuso estudiar este proceso en su laboratorio. Uno de los problemas biológicos capitales del embarazo es que la madre tiene que alimentar a dos personas. Debe encontrar una manera de obtener y movilizar energía, y repartirla de un modo óptimo entre ella y el feto. Ruth partió de la hipótesis de que los microbios intestinales de la madre podrían ayudar al reorganizar su metabolismo de manera que beneficie al feto.

El equipo de Ruth usó ratones libres de gérmenes para investigar el papel de las bacterias intestinales durante el embarazo. Nacidos y criados en condiciones estériles, estos ratones permiten a los investigadores comenzar cada experimento desde cero; los ratones no tienen ningún tipo de bacterias y, hasta donde podemos determinar, están libres también de virus y otros microorganismos. Viven en una burbuja de plástico. Pero los científicos pueden poner fin a ese estado de ausencia de gérmenes introduciendo los microbios que ellos quieran: una especie o varias diferentes, o comunidades enteras de otro ratón o de un ser humano. Trabajos anteriores de muchos

investigadores habían demostrado que los microbios humanos se acomodan a un nuevo huésped, por lo que los ratones aceptarían este «injerto». Estos ratones receptores son una especie de híbridos, con cuerpo de ratón y genes con un gran número de microbios humanos.

Ruth quería saber qué pasaría si obtenía microbios intestinales de embarazadas y los transfería al intestino de ratones libres de gérmenes. Su equipo comparó dos variedades de trasplante, el de microbios fecales obtenidos de mujeres durante el primer trimestre del embarazo y luego el de los obtenidos durante el tercer trimestre. Después de inocularlos, esperó a ver cómo se multiplicaban. Dos semanas más tarde, las diferencias eran sustanciales. Los ratones que recibieron los microbios del tercer trimestre ganaron más peso y tuvieron mayores concentraciones de azúcar en la sangre en comparación con los que recibieron los microbios de las mujeres en el primer trimestre de gestación.

Si se extiende a los humanos, el experimento implica que muchos aspectos fisiológicos y patológicos del embarazo están controlados, al menos en parte, por los microbios residentes en la madre, que evolucionaron para ayudarla a ella y ayudarse a sí mismos. Cuando escasean los alimentos durante el embarazo, como ha ocurrido a menudo en la historia humana, los microbios de la madre cambian su metabolismo neto para que fluyan más calorías de los alimentos al cuerpo de ella. De esta manera, sus microbios aumentan las probabilidades de que haya una próxima generación que les proporcione un nuevo hogar.

Por lo tanto, los cambios en la composición microbiana pueden ser en parte responsables de esos kilos de más, así como del aumento de los niveles de azúcar o glucosa que comúnmente se produce durante el embarazo. Esto tiene sentido; las madres almacenan más energía para optimizar la evolución de sus recién nacidos.

Una consecuencia de este proceso es que algunas mujeres desarrollan diabetes gestacional; no pueden manejar el peso extra sin estresar sus sistemas. Aunque la mayoría de las veces el problema es leve y se resuelve pocas semanas después del parto, para unas pocas desafortunadas la diabetes es grave. Con todo, después del experimento de Ruth puede que algún día podamos manipular los microbios intestinales de las embarazadas para optimizar su almacenamiento de energía y atenuar la diabetes. Podríamos hacerlo restaurando microbios cosechados en el primer trimestre, o tal vez introduciendo microbios de mujeres que no desarrollan diabetes. O, quizá, administrando a las madres prebióticos, alimentos diseñados para nutrir la composición de los microbios residentes de cada mujer. Estos estudios abrirían un mundo de nuevas posibilidades para que el embarazo sea un poco más seguro.

Cuando los microbios del tubo gastrointestinal materno almacenan energía, otra población de microbios, esta vez la de la vagina, empieza a cambiar. También estos se preparan para el nacimiento de la criatura. Como se ha mencionado con anterioridad, las mujeres en edad reproductiva son portadoras de bacterias, principalmente lactobacilos, que hacen que el canal vaginal sea más ácido. Este ambiente proporciona una gran defensa contra las bacterias peligrosas sensibles al ácido. Los lactobacilos también han desarrollado un potente arsenal de moléculas que inhiben o matan a otras bacterias.

Durante el embarazo, estos lactobacilos de la madre protectora prosperan y predominan, desplazando a otras especies residentes y a posibles invasores. Se preparan para el gran acontecimiento —el parto—, que en la mayoría de los embarazos se produce entre la trigésimo octava y la trigésimo novena semanas. No sabemos qué inicia el proceso y por qué razón una mujer se

«adelanta» dos semanas y otra se «retrasa» una. Sospecho que también aquí están implicados los microbios.

Cuando la madre rompe aguas, se desata en su vagina una oleada de fluido que barre las bacterias mientras fluye hacia los muslos. Esta efusión, ahora dominada por lactobacilos, coloniza rápidamente la piel de la madre.^[7] Mientras, el bebé todavía se encuentra en el útero preparándose para salir. A medida que avanza el parto, las contracciones se hacen más fuertes, lo que obliga al cuello uterino a dilatarse por completo para que el bebé pueda salir. Un aluvión de hormonas, incluidas la adrenalina y la oxitocina, circula de madre a hijo.

Sea rápido o lento el parto, el niño, que antes no tenía gérmenes, pronto entra en contacto con los lactobacilos de la vagina. Flexible como es, casi como un guante, la vagina cubre todas las superficies del pequeño, ciñendo su suave piel a medida que pasa, y de ese modo se produce la transferencia. La piel del niño es como una esponja y absorbe los microbios vaginales al rozarse con ella. Su cabeza mira hacia abajo, y se vuelve hacia la madre para acomodarse al canal del parto. Los primeros fluidos que el niño absorbe contienen microbios de esta, incluidos algunos de la materia fecal. El parto no es un proceso antiséptico, sino que ha sucedido de esta manera durante mucho tiempo (al menos setenta millones de años, desde que aparecieron los primeros mamíferos).

Una vez nacido, el niño dirige instintivamente la boca, ahora llena de lactobacilos, hacia el pezón de su madre y comienza a succionar. El proceso del nacimiento introduce lactobacilos en la primera leche que entra en él. Esta interacción no podría ser más perfecta. Los lactobacilos y otras bacterias productoras de ácido láctico descomponen la lactosa, el principal azúcar de la leche, para proporcionar energía. El primer alimento del recién nacido es una forma de leche llamada calostro que contiene anticuerpos protectores. El

conjunto de acciones que afectan a la vagina, recién nacido, la boca, los pezones y la leche aseguran que entre las primeras bacterias del tubo gastrointestinal del neonato haya especies capaces de digerir la leche. Asimismo, estas especies están armadas con sus propios antibióticos, que inhiben la competencia bacteriana, y es posible que también impidan que otras bacterias más peligrosas colonicen el intestino del recién nacido. Los lactobacilos, que prosperan en la vagina de la madre cuando se acerca el término del embarazo, son los primeros microorganismos que dominan en el tubo gastrointestinal del niño, antes estéril; ellos son los fundadores de las poblaciones microbianas que los sucederán. El neonato tiene entonces todo lo que necesita para iniciar su vida independiente.

La leche materna, que llega pocos días después, proporciona al recién nacido más beneficios extraordinarios. Contiene unos carbohidratos, llamados oligosacáridos, que el niño no puede digerir. ¿Por qué la leche contiene compuestos ricos en energía que este no puede aprovechar directamente? La respuesta está en los microbios. Los oligosacáridos pueden ser un alimento y una fuente de energía para bacterias específicas como *Bifidobacterium infantis*, otra especie fundamental en lactantes sanos. La leche materna está constituida para favorecer ciertas bacterias y darles ventaja frente a las competidoras. La leche materna también contiene urea, un importante desecho de la orina, que es tóxico para los lactantes. Y también está ahí para alimentar y seleccionar bacterias beneficiosas proporcionándoles una fuente de nitrógeno con el que fabricar sus propias proteínas sin que estas compitan directamente con el lactante por el nitrógeno. Cuán inteligente ha sido la naturaleza al idear un sistema en el que se utiliza un desecho materno para mejorar el crecimiento de bacterias beneficiosas en sus hijos.

Aunque los niños nacen en un mundo repleto de microbios, aquellos que los colonizan no lo hacen de manera accidental. En una continuación del guion que

ha evolucionado durante eones, la naturaleza selecciona a los «buenos chicos», a los que favorecen las funciones metabólicas vitales para el desarrollo, a los que nutren las células que recubren los intestinos del niño, y expulsa a los malos.

Mientras tanto, las bacterias de la piel de la madre están ocupadas colonizando a su hijo, y con cada beso le introduce sus bacterias orales. Hace mucho tiempo, las madres solían lamer a sus hijos —muchos animales todavía lo hacen—, transfiriendo así sus microbios a la siguiente generación. Pero hoy, cuando una criatura ha nacido vaginalmente, todos tienen prisa por limpiarla, por eliminar los restos del útero que la cubren. Este material, el v́ernix producido por la piel fetal, contiene cientos de constituyentes útiles, entre ellos proteínas que suprimen determinadas bacterias peligrosas. Como el personal del hospital se apresura para que el recién nacido esté limpio y presentable ante su mamá y para hacer las fotografías de rigor, el v́ernix suele desaparecer. ¿Están haciéndole un favor al lavar un recubrimiento que durante eones probablemente protegió a todos los humanos? Aunque nadie ha estudiado esto aún en detalle, tengo la corazonada de que el v́ernix sirve para atraer bacterias particularmente benéficas y repeler potenciales patógenos.

Estos primeros microbios que colonizan al recién nacido inician un proceso dinámico en el que sientan las bases para la formación de la posterior microbiota, más semejante a la del adulto. Activan genes de la criatura y construyen nichos para futuras poblaciones de microbios. Su sola presencia estimula el intestino para desarrollar la inmunidad. Nacemos con una inmunidad innata, consistente en una colección de proteínas, células, detergentes y confluencias que protegen nuestras superficies, basada en el reconocimiento de estructuras ampliamente compartidas entre distintas clases de microbios. Pero también necesitamos desarrollar la inmunidad adaptativa, la que distingue con claridad el yo del no-yo. Nuestros microbios tempranos

son los primeros profesores en este proceso, pues instruyen al sistema inmunitario en su desarrollo sobre lo que es peligroso y lo que no lo es.

A medida que pasan los meses, los niños adquieren más microbios procedentes de una dieta más compleja, así como de las personas que los rodean: mamá y papá, la abuela, los hermanos y otros parientes, y más tarde de vecinos, compañeros de clase, amigos y otros. Finalmente, el proceso se torna más aleatorio. Las exposiciones difieren, y difieren también las que «pegan» algo. Como ya hemos dicho, a los tres años cada uno de nosotros ha adquirido su propia base microbiana, que es única.^[8] Para mí, esto es algo extraordinario. En solo tres años, una gran diversidad de microbios se autoorganiza en un sistema de soporte vital con la complejidad de la microbiota del adulto. Esto ocurre en cada persona. Es durante esos tres años, momento en que los primeros microbios residentes son más dinámicos, cuando el niño se desarrolla también metabólicamente, inmunológica y neurológicamente. Este periodo crítico sienta las bases para todos los procesos biológicos que se despliegan en nuestra infancia, adolescencia, edad adulta y vejez —a menos que algo venga a perturbarlo—.

El nacimiento por cesárea es una amenaza, aún no suficientemente reconocida, a la transferencia microbiana de madre a hijo. En lugar de pasar por el canal del parto recogiendo lactobacilos, el niño es extraído del útero con cirugía a través de una incisión en la pared abdominal. El procedimiento se inventó en la época romana para salvar la vida del hijo. Las madres siempre morían.

En la actualidad las cesáreas son muy seguras, ya que casi siempre las efectúan en los hospitales obstetras experimentados. Cuando, por alguna razón, la vida de la madre o del hijo está en peligro, se practican cesáreas de urgencia, a menudo de forma casi inmediata. Un parto prolongado o la

imposibilidad de que avance, el sufrimiento fetal, la rotura del saco amniótico o el prolapso del cordón umbilical, una presión arterial alta en la madre, la presentación de nalgas en la criatura o incluso un bebé considerado demasiado grande para poder atravesar el canal del parto son razones habituales para la cirugía. En algunas poblaciones, la tasa de cesáreas de urgencia está aumentando un 20 por ciento, mientras que en comunidades más holísticas de Suecia la tasa es de un 4 por ciento.[\[9\]](#)

Las cesáreas son tan seguras que, por una gran variedad de razones, muchas mujeres las eligen. Una de estas razones es la de disminuir o evitar el dolor del parto. Este no es un problema banal. Por razones personales o culturales, algunas mujeres se asustan al dar a luz. Dada la disponibilidad de esta alternativa segura, es una elección que hacen millones de ellas. Algunas mujeres escogen la cirugía porque su trabajo es importante para ellas. Otras la programan para estar seguras de poder asistir a una boda o una graduación importantes. Y unas terceras, cuyo obstetra está en prácticas, optan por una cesárea para estar seguras de que el médico que desean las asista en el parto.

Los médicos también influyen en la elección del método de alumbramiento de sus pacientes. Algunos son muy conservadores cuando ven signos de estrés fetal o sospechan que la madre tendrá problemas. Por ejemplo, cuando el feto se halla en posición de nalgas, el parto natural puede ser peligroso. Sin embargo, la mayoría de los que están en esa posición se dan la vuelta poco antes de iniciarse el parto. Una consideración más cínica es la de que se emplea menos tiempo y esfuerzo en una cesárea que en la espera del parto vaginal. Y la mayoría de los médicos y los hospitales ganan más dinero realizando operaciones como estas que con los nacimientos naturales.

Por todas estas razones, la tasa de cesáreas en Estados Unidos aumentó desde menos de uno de cada cinco nacimientos en 1996 hasta uno de cada tres en 2011, un incremento del 50 por ciento.[\[10\]](#) Si esta tendencia continúa, la

mitad de todos los nacidos en Estados Unidos (dos millones al año) habrán venido al mundo por este método quirúrgico en 2020.

Las tasas de cesáreas en todo el mundo muestran una variación asombrosa. En Brasil se recurre a la cesárea en más del 46 por ciento de todos los nacimientos. En Italia, en el 38 por ciento, pero en Roma, donde se cree que se inventó esta operación, la tasa es del 80 por ciento. En los países escandinavos, que se enorgullecen del conservadurismo médico, menos del 17 por ciento de los nacimientos lo son por cesárea, y en los Países Bajos la tasa es del 13 por ciento.[\[11\]](#)

¿Por qué tales diferencias? El acto de dar a luz es el mismo en todas partes. La única explicación son las variaciones entre las prácticas locales y las costumbres. Las mujeres de Roma, que en la actualidad tienden a tener un solo hijo, a menudo quedan embarazadas en la treintena, y a menudo ejercen profesiones que las mantienen ocupadas. En ellas, la probabilidad de que opten por la cesárea es el doble que en las mujeres del resto de Italia, lo que indica que los procedimientos no tienen que ver con la anatomía pelviana.

¿Y qué?, se dirá. ¿Qué importa que las tasas sean tan altas? ¿Por qué no realizar una cesárea si la madre se siente más cómoda, al médico le resulta más fácil su práctica y el coste se reduce a la factura del hospital?

Pero hay otro coste, uno biológico, que afecta al hijo. Hace unos años mi esposa, Gloria, estuvo atrapada durante un par de semanas en Puerto Ayacucho, la capital del estado venezolano de Amazonas. Había estado realizando estudios nutricionales y microbiológicos durante casi veinte años, y tenía permiso para obtener muestras de microbiomas de los indígenas que viven en aquella zona. Había estado esperando a poder internarse en la jungla para recolectar microbios de una aldea amerindia descubierta hacía poco, pero el vuelo en helicóptero asignado al equipo de salud fue cancelado. Entonces, pensando que podría hacer algo útil, se dirigió al hospital local.

¿Podrían variar los microbios de los recién nacidos según hubieran nacido vaginalmente o por cesárea? Nadie había realizado este tipo de investigación.

En el estudio participaron nueve mujeres de veintiuno a treinta y tres años y sus diez recién nacidos. Cuatro madres parieron de forma natural y cinco, por cesárea planeada. Gloria obtuvo muestras microbianas de la piel y la boca de cada madre, así como microbios vaginales una hora antes del parto. Mediante la secuenciación de su ADN demostró que todas las mujeres tenían proporciones similares de los principales grupos bacterianos presentes en cada lugar.

Tomó muestras de la piel, la boca y la nariz de cada recién nacido menos de quince minutos después del nacimiento. Y veinticuatro horas después tomó muestras de su primera deposición, llamada meconio.

Si bien todas las madres tenían muchos tipos diferentes de bacterias dentro y en la superficie de sus cuerpos antes de dar a luz, en las que optaron por el parto vaginal el líquido amniótico dejó en su piel abundantes lactobacilos. Lo más importante es que los recién nacidos mostraron un patrón diferente según el modo de nacer. La boca, la piel y las primeras deposiciones de los nacidos por vía vaginal estaban pobladas de los microbios vaginales de la madre, especies de *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia*. Los nacidos por cesárea albergaban comunidades bacterianas propias de la piel, en las que dominaban *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*. En otras palabras, sus microbios fundadores no tenían relación con la vagina de la madre o cualquier otra. En todos los sitios —boca, piel, intestino—, sus microbios se asemejaban al patrón de la piel humana y a los organismos flotantes en el aire del quirófano, incluidos los presentes en la piel de los médicos y las enfermeras y en las sábanas de la lavandería. No fueron colonizados por los lactobacilos de su madre. Los nombres estrambóticos de estas bacterias no importan tanto como la idea de que la base de las poblaciones microbianas de

los niños nacidos por cesárea no incluye los microbios seleccionados durante cientos de miles de años, si no más, de evolución humana.

Gloria estudió a los recién nacidos, pero sabemos por otros investigadores que, cuando los niños están expuestos al mundo en general durante los primeros meses de vida, los microbiomas de los nacidos por cesárea y los de los nacidos por vía vaginal empiezan a converger. Las anteriores diferencias entre ellos disminuyen. Una de las razones puede ser que, tarde o temprano, todo el mundo queda expuesto a microorganismos que desempeñan papeles similares en el cuerpo. Pero tal vez esas diferencias iniciales al nacer sean más importantes de lo que pensamos. ¿Y si esos primeros microbios residentes proporcionan señales que se relacionan críticamente con células del cuerpo infantil en rápido desarrollo? Consideraremos esta posibilidad en capítulos posteriores.

Otra amenaza para los microbios residentes recién adquiridos por el neonato son los antibióticos administrados a la madre. Después de la talidomida, la comunidad médica se volvió mucho más cautelosa a la hora de administrar medicamentos a embarazadas. ¿Significa esto que los antibióticos recomendados para las embarazadas son seguros? ¿Y para quién lo son, para la madre o para el feto?

La mayoría de los médicos consideran seguro prescribir penicilinas, incluso ampicilina, amoxicilina y Augmentine, para todo tipo de infecciones leves durante la gestación: tos, dolor de garganta e infecciones de las vías urinarias. A veces, cuando los médicos piensan que la madre tiene una infección vírica, también prescriben antibióticos «solo para estar seguros» (haciendo caso omiso de la posibilidad de que en realidad se trate de una infección bacteriana). Como sabemos, los antibióticos afectan a los microbios

residentes de la madre en todo el cuerpo, inhibiendo las bacterias débiles y seleccionando las resistentes. Cuanto más cerca del nacimiento se reciba la dosis, tanto mayor será la posibilidad de que la madre transfiera a su hijo una población de microbios distorsionada.

Y llega el nacimiento. Las mujeres que están de parto reciben habitualmente antibióticos para evitar la infección después de una cesárea y prevenir una infección por el llamado estreptococo del grupo B. Alrededor del 40 por ciento de las mujeres de Estados Unidos reciben hoy antibióticos durante el parto, lo que significa que un 40 por ciento de los recién nacidos están expuestos a estos medicamentos en el momento en que adquieren sus microbios.

Hace treinta años, el 2 por ciento de las mujeres contraían una infección después de la cesárea. Como esto era inaceptable, el ciento por ciento reciben ahora preventivamente antibióticos antes de la primera incisión.

También se usan para prevenir una infección grave en recién nacidos causada por el estreptococo del grupo B. Esta bacteria vive en el intestino, la boca, la piel y, a veces, la vagina, y rara vez causa algún problema a la madre. Recordemos que los estreptococos se encuentran entre los grupos más comunes de microbios presentes en el cuerpo humano. Entre una cuarta parte y un tercio de las embarazadas de Estados Unidos tienen el estreptococo del grupo B.

Sin embargo, a veces este puede ser letal para los recién nacidos, cuyo sistema inmunitario aún no está en funcionamiento. Aunque estas infecciones son poco comunes, los grupos profesionales recomiendan que todas las embarazadas se hagan la prueba para detectar el microbio cuando se acerca el momento del parto. Si el resultado es positivo, reciben una dosis de penicilina u otro antibiótico igualmente efectivo poco antes de que el bebé descienda por el canal del parto.

El problema de este tratamiento es no obstante que sabemos que los antibióticos son amplios en sus efectos, porque no van dirigidos a especies concretas. El antibiótico mata al estreptococo del grupo B, pero también afecta a otras bacterias que a menudo son amigas, matando a las vulnerables y seleccionando a las resistentes. Esta práctica está alterando la composición de los microbios de la madre en todos los espacios de su cuerpo justo antes de que la transferencia intergeneracional esté lista para comenzar.

El recién nacido también se ve afectado de la misma manera involuntaria. Cualquier antibiótico que pase al torrente sanguíneo del feto o a la leche materna influirá inevitablemente en la composición de los microbios residentes del recién nacido. Un neonato que comience a vivir con penicilina en la sangre o en el intestino es diferente del que no la ha recibido, puesto que el antibiótico afecta al desarrollo de su microbioma. Pero solo estamos empezando a entender lo que esto significa. Un posible efecto es que los antibióticos reduzcan algunos taxones de bacterias y mejoren otros. Desconocemos si el efecto es transitorio e insignificante o, por el contrario, el primer paso de un proceso acumulativo. Creo que este es un tema importante que merece estudios ulteriores.

Cada año, más de un millón de estadounidenses embarazadas dan positivo en la detección del estreptococo del grupo B, y todas reciben penicilina por vía intravenosa durante el parto para evitar que sus hijos lo adquieran.[\[12\]](#) Pero solo uno de cada doscientos recién nacidos se enferma por el estreptococo del grupo B adquirido de su madre.[\[13\]](#) Para proteger a un solo niño, exponemos a los antibióticos a 199. Tiene que haber una manera mejor.

Cuando la penicilina no tenía otro coste patente que las ocasionales alergias, el sobretratamiento masivo no parecía un problema. Pero ¿y si el cambio en las composiciones microbianas afectase al desarrollo metabólico, inmunitario y/o cognitivo de los niños? Como veremos a raíz de los

experimentos que mi laboratorio y otros han llevado a cabo, tales temores tienen un fundamento real.

Otra consideración importante es que, si bien son menos los niños que hoy en día nacen con infecciones graves por estreptococos del grupo B, la tasa de otras infecciones puede estar aumentando. Al matar o inhibir algunas bacterias, la penicilina selecciona otras que se le resisten, como ciertas cepas virulentas de *E. coli*, que pueden infectar a recién nacidos vulnerables. Es posible que el efecto neto positivo de exponer cada año a un millón de madres a la penicilina para evitar infecciones neonatales graves sea menor de lo esperado. Y es aterrador lo que recientemente oí en una conversación que mantuve con un colega: me dijo que su mujer había dado negativo para el estreptococo del grupo B, pero el médico aún deseaba tratarla con dosis altas de penicilina (por si el germen se les hubiera «escapado»). Por fortuna, ella se negó.

Muchas mujeres reciben otra dosis de antibióticos cuando les realizan una episiotomía, un corte quirúrgico en la pared vaginal para prevenir el desgarro y sangrado excesivo cuando asoma la cabeza del bebé. Hace una generación se practicaba la episiotomía a la mitad de las mujeres estadounidenses que daban a luz; ahora, debido al cambio de costumbres, solo a un tercio. Pero, en Sudamérica, a nueve de cada diez mujeres que dan a luz vaginalmente por vez primera se les aplica este procedimiento.[\[14\]](#) Las tasas varían según la costumbre local y el consejo del médico, pero la mayoría de las madres nunca se enteran de que recibieron antibióticos al dar a luz; o nunca se les dijo, o no se hizo el correspondiente registro.

Al final, los recién nacidos están expuestos directamente. La mayoría de los padres no son conscientes de que, en la actualidad, a todos los nacidos en Estados Unidos se les administra un antibiótico justo después del nacimiento. La razón es que hace muchos años, cuando aún no había antibióticos, las

mujeres que tenían gonorrea, una enfermedad de transmisión sexual, no podían eliminar la bacteria causante, que estaba presente en ellas, aunque no tuvieran los síntomas de esta enfermedad. La infección era descubierta solo cuando el hijo contraía una terrible infección ocular. Al pasar por el canal de parto, se les inoculaba en la cara. A veces esta infección, llamada oftalmítis gonocócica, era tan grave que los dejaba ciegos.

Durante más de cien años, los recién nacidos recibían algún colirio para prevenir esta infección, primero nitrato de plata y luego, más recientemente, antibióticos.[\[15\]](#) Aunque gran parte de su efecto antibacteriano es local, los antibióticos de amplio espectro se absorben, pasan al torrente sanguíneo y circulan por todo el organismo del recién nacido. La dosis es baja, pero es probable que afecte a la composición microbiana residente justo cuando se están desarrollando las poblaciones fundadoras. Mi laboratorio espera comenzar pronto un estudio para medir la magnitud de la perturbación.

Así, los cuatro millones de nacidos cada año en Estados Unidos son tratados para prevenir una enfermedad que, aunque catastrófica, se contrae muy raramente. Tendríamos que idear una manera de identificar a los neonatos con mayor riesgo, que tal vez sean unos cientos entre los millones de nacidos cada año.[\[16\]](#) En Suecia, los recién nacidos no reciben colirios de nitrato de plata ni antibióticos, y ello no tiene efecto alguno en las tasas de infección, pues ya hay precedentes para una estimación mucho más cuidadosa del riesgo y el beneficio. Pero las fórmulas de salud pública, que tratan a millones de neonatos solo para proteger a los cientos de ellos con riesgo de tener infecciones, se basaban todas en la idea de que los antibióticos no tenían coste biológico alguno. ¿Y si ello no sale gratis?

Un mundo olvidado

Es inevitable que el uso excesivo y continuo de antibióticos en niños y adultos, las nuevas prácticas en los partos y la administración de grandes cantidades de medicamentos a nuestros animales de granja tengan algún efecto en nuestras bacterias, amigas y enemigas por igual. Hace más de quince años, empecé a pensar en cuáles podrían ser esos efectos y a formular la idea de que la pérdida de nuestros antiguos habitantes microbianos, funcionalmente conservados, es el origen de las plagas modernas que he mencionado: obesidad, diabetes juvenil, asma y otros padecimientos.

Los cinco capítulos siguientes explican los resultados de los experimentos que realicé en mi laboratorio, primero en la Universidad Vanderbilt y desde 2000 en la Universidad de Nueva York, en un esfuerzo por confirmar esta hipótesis. El trabajo ha tenido muchos giros inesperados, éxitos y fracasos, mucho trabajo arduo y decepciones de todo tipo. Aun así, sigue en marcha; las experiencias estimulantes son casi tantas como las decepcionantes, pero hacemos algunos progresos. Hay días en que los resultados son tan claros y hermosos (gracias a unos estudiantes excelentes que han aprendido a presentar sus hallazgos con auténtica maestría) que no puedo creer que sean del todo ciertos. Pero los buenos resultados se repiten una y otra vez, y así es como sabemos que son reales. Y voy avanzando tan rápido como puedo.

Las cepas de la vieja bacteria estomacal *Helicobacter pylori* han sido mi guía durante casi treinta años. Cuando fueron descubiertas o, como luego

veremos, redescubiertas en 1979, su efecto sobre la salud humana no era obvio. Solo más tarde se averiguó que causaban enfermedades específicas. Pero durante los últimos dieciocho años mi investigación se ha centrado en el modo en que *H. pylori* nos mantiene sanos.

Nos enferma y nos mantiene sanos; esto parecerá contradictorio, pero tal carácter dual es muy común en el mundo natural. Hace más de cincuenta años, el ecólogo microbiano Theodore Rosebury acuñó el término «anfibiosis» para referirse a la situación en que dos formas de vida establecen relaciones que pueden ser simbióticas o parasitarias, dependiendo del contexto.^[1] Un día el microorganismo es bueno para nosotros —digamos que combate a los invasores— y al siguiente se vuelve en contra de nosotros. O, cualquier otro día, hace ambas cosas simultáneamente. Nuestra colonización por los estreptococos viridans, antes comentada, es un ejemplo. La anfibiosis está a nuestro alrededor, tanto en las relaciones laborales como en los matrimonios. Y está en el corazón mismo de la biología, donde la constancia de la selección natural fuerza a una miríada de matices en las interacciones.

«Anfibiosis» es un término más preciso que «comensalismo». Este último se ha utilizado para describir a los invitados que vienen a comer a la mesa; no hay problema en servirles una comida extra, pero no contribuyen mucho, si es que lo hacen, a los gastos de la cocina. Hasta hace poco era más o menos así como considerábamos a los microbios que viven en el cuerpo humano —lo que llamábamos «la flora normal»—. Ahora sabemos que la anfibiosis de Rosebury describe mejor la relación, más compleja, entre nuestro cuerpo y nuestros microorganismos indígenas. La bacteria *Helicobacter pylori* es el mejor modelo que conozco para estas interacciones, y explorar su relación biológica con los seres humanos puede ayudarnos a comprender el mundo, más vasto, de los microbios que por lo general residen en nosotros.

H. pylori es una bacteria curva que se encuentra fundamentalmente en un

solo sitio, el estómago humano. Miles de millones de ellas viven en una gruesa capa de mucosidad protectora dentro de la pared estomacal. Todo el tubo digestivo, desde la nariz hasta el ano, se halla recubierto de mucosidad. Es un gel que ayuda a deslizar la comida y protege las paredes del tubo de los procesos digestivos. En todas partes, las mucosidades producidas de manera local difieren en su composición química, y —algo importante— cada zona tiene sus propias especies bacterianas. La mucosidad estomacal es en particular densa y forma una barrera contra el entorno altamente ácido necesario para descomponer la comida y repeler patógenos. Es aquí donde encontramos *H. pylori*.

Esta bacteria tiene profundas raíces en la evolución. El primer mamífero, el más primitivo, tenía un solo estómago. Él estableció el modelo para todos los estómagos que siguieron. Como los ratones, los monos, las cebras y los delfines fueron en distintas direcciones, también lo hicieron sus estómagos, cada uno con sus propias secreciones ácidas, capa mucosa y microbios evolucionados para este nicho. Hoy podemos reconocer muchas especies de *Helicobacter* en mamíferos: *H. suis* en cerdos, *H. acinonyx* en guepardos, *H. cetorum* en delfines y *H. pylori* en humanos.

Sabemos por los estudios genéticos que los humanos han llevado *H. pylori* durante al menos cien mil años, que es la época más remota que podemos determinar usando los métodos de que hoy disponemos. Es razonable suponer que hemos tenido el microbio con nosotros desde el origen de *Homo sapiens* hace alrededor de doscientos mil años en África. Ha sido una relación muy larga, no precisamente de una noche.

Los análisis genéticos también nos dicen que todas las poblaciones modernas de esta bacteria derivan de cinco poblaciones ancestrales: dos de África, dos sin duda asociadas a Eurasia y una a Asia oriental. Podemos rastrear el movimiento de *H. pylori* cuando los humanos migraban por el

mundo llevando el microorganismo como un pasajero oculto en sus estómagos. Estudios de mi laboratorio aportan pruebas de que, al cruzar el estrecho de Bering para pasar del Viejo Mundo al Nuevo Mundo hace unos once mil años, tenían cepas de *H. pylori* de Asia oriental en el estómago. Hoy en día, las cepas de Europa predominan en las ciudades costeras de Sudamérica como resultado de la mezcla racial que se produjo tras la llegada de los españoles. Pero todavía se pueden encontrar las cepas de Asia oriental entre los amerindios que viven en las profundidades de la jungla y las tierras altas del continente.[\[2\]](#)

Hasta hace poco, *H. pylori* colonizaba prácticamente a todos los niños al comienzo de su vida, dando forma a las respuestas inmunitarias del estómago de maneras favorables tanto a los microbios como a los niños. Una vez que *H. pylori* se asienta, su persistencia es extraordinaria. Muchos otros microbios con los que entramos en contacto, incluidas bacterias de la boca de un perro o del yogur y virus que causan el resfriado común, no persisten. Pasan por nosotros de manera transitoria. Pero *H. pylori* ha desarrollado una estrategia para mantenerse incluso cuando parte de su población es expulsada del cuerpo por el peristaltismo, el movimiento que empuja la mucosidad, los alimentos y los desechos a lo largo del tubo gastrointestinal hasta el exterior. *H. pylori* puede nadar y multiplicarse con la suficiente rapidez como para mantener su población durante la mayor parte de la vida de una persona. Durante milenios, estas bacterias han luchado con éxito contra la marea, y hasta hace poco dominaban absolutamente el estómago. Pero nada preparó a *H. pylori* para el siglo XX, que es el escenario de mi historia principal. Antes, sin embargo, hemos de retroceder un poco más en el tiempo.

En el siglo XIX, los primeros patólogos usaron microscopios para comparar

tejidos normales y anormales en personas enfermas. Fue el comienzo de la disciplina médica de la patología, y vieron enseguida las diferencias. Los tejidos normales tienen formas regulares y gran simetría, líneas y líneas de células en filas perfectas. Pero los tejidos infectados, como en una herida, una articulación inflamada o un apéndice hinchado, se hallan infiltrados de leucocitos que a veces forman láminas cual ejército interminable de soldados. Otras veces, los leucocitos forman un cerco alrededor de un espacio lleno de pus, que contiene restos de tejido destruido en la batalla entre los leucocitos y un patógeno.

Tales infiltraciones, llamadas inflamaciones, se correlacionan con la hinchazón, el enrojecimiento, el calor y el dolor que experimentamos con una infección o una artritis. A veces, la inflamación es extensa, como en un gran absceso. O puede ser sutil, como en un músculo que ha sido sobreejercitado y duele al día siguiente.

Aquellos primeros patólogos y médicos también examinaron el estómago, donde observaron, en todos los casos, un gran número de bacterias curvas como comas o con forma de ese o de espiral. Pero estos microorganismos eran muy particulares en sus requerimientos para multiplicarse, y no se podían aislar en los tipos de cultivo establecidos por los microbiólogos en placas de Petri. Como estos microorganismos nunca se multiplicaban en el laboratorio, como sí lo hacían muchos otros del tubo gastrointestinal, su identidad permaneció en el anonimato, y por esta razón acabaron ignorados. Se pensó que solo eran algunos comensales comunes que todos compartíamos, y no mucho después fueron olvidados.

Durante unos pocos decenios se enseñaba a los médicos que el estómago era estéril y se hallaba por completo libre de bacterias. Pero, naturalmente, tenía que haber una razón por la que el estómago, que es la puerta al intestino y sus abundantes bacterias, no albergaba ninguna. Y, como lo habían olvidado

todo sobre las bacterias curvas, los profesores inventaron una razón: obviamente, nada podría sobrevivir en un medio tan ácido como el estomacal. Como el ácido estomacal es similar en fuerza al que se encuentra en la batería de un automóvil, tenía sentido deducir que las bacterias no podrían vivir en ese medio. Nuestro concepto del mundo bacteriano era entonces bastante limitado; no teníamos ni idea de que las bacterias pueden prosperar en volcanes, aguas termales, granito, respiraderos hidrotermales y salinas marinas.

Los médicos también sabían que un estómago demasiado ácido puede causar problemas. Se puede lesionar e inflamar, y cuando ello ocurre de un modo particularmente intenso, la superficie de la pared estomacal puede romperse, formando una úlcera. Las úlceras, que también se forman en el duodeno, la primera parte del intestino delgado justo debajo del estómago, pueden ocasionar fuertes dolores. Y pueden también erosionar un vaso sanguíneo, provocando una hemorragia considerable y a veces mortal. O pueden atravesar la pared del estómago y causar una perforación que conectaría el interior estomacal con el espacio estéril llamado peritoneo. En otros tiempos, esto era casi siempre letal. Entre comidas o en medio de la noche, las personas con úlceras pueden experimentar un dolor punzante o un ardor en el abdomen o sentir hinchazón o náuseas. Estas úlceras pueden persistir, o pueden desaparecer y regresar.

En 1910 un fisiólogo alemán, Dragutin Schwarz, reconoció que para que se forme una úlcera el estómago debe contener ácido. Las personas mayores cuyo grado de acidez estomacal se había reducido de forma natural nunca tenían úlceras. La conclusión de Schwarz fue que sin ácido no podía haber úlcera. Entonces, los médicos decidieron que la forma de tratarlas era reducir la acidez estomacal. Se recomendó a generaciones enteras de pacientes tomar leche o antiácidos, o someterse a una operación que eliminara o redujera la

capacidad del estómago para producir ácido. Además, el estrés parecía empeorar las úlceras, lo que explicaría por qué aumentaban y disminuían. Se instó a los pacientes a controlar su estrés además de su ácido estomacal. De hecho, siendo estudiante de medicina me enseñaron que los varones con úlceras tenían problemas con sus madres, y que aquellas eran uno de los mejores ejemplos de enfermedad psicósomática. Esta lección en particular la impartió un destacado psiquiatra cuyo tratamiento de la úlcera era pura psicoterapia. No es de extrañar que los muchos remedios caseros tuvieran importantes limitaciones y que la úlcera péptica, como se la llamó, continuara siendo un problema serio.

Pero en 1979 el doctor Robin Warren, un patólogo de Perth, Australia, volvió a encontrar bacterias en el revestimiento mucoso del estómago. Utilizando tinciones rutinarias y luego otras más especializadas, pudo ver claramente las bacterias con forma de coma y de ese. Advirtió, además, que las paredes con bacterias del estómago de las personas mostraban signos de inflamación bajo el microscopio, o lo que los patólogos como Warren solían llamar gastritis. Casi un siglo después del descubrimiento inicial de bacterias en el estómago, Warren se dio cuenta de que este no es tan estéril como se creía. Contiene bacterias, y dedujo correctamente que deben de estar involucradas de algún modo en la inflamación. Pero ¿qué clase de bacterias son estas? ¿Por qué el ácido estomacal no las mata?

Durante unos años, Warren compartió sus observaciones con el doctor Barry Marshall, un joven en periodo de aprendizaje que tuvo un momento eureka. De su lectura de la literatura médica había aprendido que casi todas las personas con úlcera péptica también tienen gastritis. Si las bacterias están relacionadas con la gastritis, razonó, también podrían estarlo con las úlceras. Podrían incluso causar las úlceras pépticas.

Los dos investigadores estudiaron biopsias de pacientes con y sin úlcera.

Casi todos los que tenían una, también tenían las bacterias con forma de ese y gastritis. Pero también muchas personas sin úlcera. Llegaron a la conclusión de que las misteriosas bacterias podrían ser una causa necesaria, pero no suficiente, de las úlceras, como en el caso de la acidez gástrica.

A los médicos (yo incluido) se les había enseñado que la gastritis es una inflamación patológica del estómago. Pero el recuerdo de esta enseñanza hace que me pregunte si de verdad es algo patológico o una reacción normal del estómago a su coexistencia con bacterias. Pronto volveremos a esta distinción, que no es meramente académica sino fundamental para entender nuestra relación con *H. pylori*.

En abril de 1982, utilizando métodos desarrollados pocos años antes para aislar microorganismos *Campylobacter* de muestras fecales,^[3] Warren y Marshall cultivaron por primera vez la bacteria gástrica con forma de ese. Lograron la hazaña que científicos alemanes, holandeses y japoneses habían dejado por imposible casi un siglo antes. Como señalé en el capítulo 1, primero llamaron a estas bacterias «microorganismos gástricos semejantes a la *Campylobacter*» (GCLO), luego *Campylobacter pyloridis* y, finalmente, *Campylobacter pylori*. Varios años más tarde, después de un estudio más extenso, quedó claro que estos microorganismos no eran *Campylobacter*, sino primos suyos antes desconocidos. Fue entonces cuando recibieron su nuevo nombre, *Helicobacter pylori*. Meses después de la primera publicación de Warren y Marshall en 1983 en la revista *The Lancet*, otros investigadores empezaron a encontrar estos «nuevos» microorganismos en el estómago y a informar sobre su relación con la gastritis.

Pero Marshall quería pruebas de que estos podrían desempeñar un papel causal en las úlceras y de que no eran microbios pasajeros, y en 1984 hizo él mismo de conejillo de Indias. Tras unas cuantas pruebas, demostró que en su estómago no había *H. pylori* e ingirió un cultivo de estos microorganismos.

Nada sucedió al principio, pero al cabo de unos días sufrió una indigestión. Una nueva biopsia de su estómago reveló la presencia de *H. pylori*, pero aún más importante era que tenía gastritis; le dolía el estómago y tenía mal aliento.

Unos días más tarde, una segunda biopsia le mostró que la gastritis casi había desaparecido. Pero, temiendo que el microorganismo persistiera, tomó un solo agente antimicrobiano, el tinidazol, y, por lo que luego se publicó, *H. pylori* nunca volvió a molestarle.[\[4\]](#)

El experimento de Marshall consigo mismo demostró que *H. pylori* le había causado la gastritis sin limitarse solo a prosperar en un entorno creado por ella. Pero su gastritis aguda duró solo unos días antes de que el estómago mejorara por sí solo. Su padecimiento era diferente de la gastritis crónica habitual, presente durante décadas en personas con *H. pylori* en su estómago. Además, Marshall tomó un antibiótico que ahora sabemos que es ineficaz para hacerla desaparecer si se toma solo. También sabemos, a posteriori, que la infección y la inflamación habían desaparecido de manera espontánea. Y lo más importante: Marshall nunca volvió a tener una úlcera.

Sin embargo, este notable experimento convenció a la mayoría de los escépticos, que aceptaron la idea de que este microorganismo común era de hecho un patógeno. Como *H. pylori* causaba inflamación, obviamente era un microbio malo. Hoy se recuerda el experimento como el de un loco pero valiente australiano que bebió bacterias y se provocó una úlcera, lo cual demostró su teoría. Por supuesto, no era correcta, pero llamó la atención del mundo.

A continuación, para saber si *H. pylori* podía causar directamente úlceras o ser solo un transeúnte, Marshall y Warren trataron a pacientes que padecían úlcera con bismuto, un agente antibacteriano, y sin él. Los resultados fueron claros: la tasa de recurrencia de la úlcera fue mucho menor en los pacientes que recibieron bismuto. Y otros investigadores encontraron las mismas tasas

en sus propios estudios.[\[5\]](#)

Los médicos pueden ahora tratar a los pacientes con úlcera usando agentes antibacterianos, incluidos los antibióticos. Esto fue revolucionario. Las úlceras podían curarse. Adiós a la idea de que el estrés causa úlceras; hola a los microbios.

Por aislar *H. pylori* en cultivo puro, por establecer su relación con la gastritis y la úlcera péptica y por cambiar el tratamiento de la úlcera, Marshall y Warren fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2005. Este reconocimiento consolidó la idea de que la bacteria *H. pylori* es un importante patógeno humano y de que cualquiera que la tenga en el estómago estaría mejor sin ella.

Sin embargo, persistían muchos misterios sobre las úlceras. ¿Por qué afectan a los hombres mucho más que a las mujeres, aun siendo portadores de *H. pylori* con la misma frecuencia? A pesar de que *H. pylori* está presente desde la primera infancia hasta la vejez, ¿por qué la úlcera comienza a aparecer en la tercera década de la vida, alcanza su apogeo en los siguientes veinte años y luego disminuye? ¿Por qué se forma una úlcera y luego se cura al cabo de unos días o semanas para reaparecer semanas, meses o años después? Encontrar la implicación de *H. pylori* nos permitió tratar mejor las úlceras y prevenir su recurrencia, pero todavía sabemos poco sobre la biología de la enfermedad.

Cuando, en 1983, oí en Bruselas la primera presentación del trabajo de Warren y Marshall en el International Campylobacter Workshop, yo era escéptico, en particular respecto a las declaraciones de Marshall. Estaba claro que habían descubierto un nuevo microbio, pero sus afirmaciones sobre las úlceras no eran convincentes, pues las pruebas que presentó no acababan de

respaldarlas. Aun así, como Marshall y otros investigadores de su campo siguieron demostrando las relaciones entre el microorganismo y la gastritis y las úlceras, decidí que mi laboratorio debía implicarse. En 1985 empezamos a estudiar los propios microorganismos (todavía llamados *Campylobacter*) y nos encontramos con que eran diversos pero las personas que los tenían en el estómago formaban anticuerpos contra ellos en la sangre.

En 1987, mi colaborador de muchos años, Guillermo Pérez-Pérez, y yo desarrollamos el primer análisis de sangre para identificar con precisión a los portadores de *H. pylori* basado en la presencia de anticuerpos contra el microorganismo.[\[6\]](#) Como muchos otros científicos, queríamos conocer nuestro propio estado. Una de las primeras cosas que descubrimos fue que yo tenía el microorganismo. Debo admitir que me quedé sorprendido. Como la mayoría de las personas que tienen *H. pylori* en el estómago, tampoco tenía síntomas. No sentía molestias en el vientre, aunque al conocer los resultados empecé a sufrir náuseas. Pero la prueba nos abrió muchas puertas. Podríamos obtener muestras de sangre de personas de todo el mundo y todas las edades, con diferentes tipos de enfermedades o ninguna, y determinar con nuestro análisis quién tenía los microorganismos ocultos en su estómago, lo cual nos permitiría buscar relaciones con varias enfermedades.

Quería saber por qué algunas personas con el microbio tenían úlcera. Habíamos demostrado que las cepas de *H. pylori* variaban mucho, pero no sabíamos si estas diferencias determinarían si una cepa en particular causaba o no una enfermedad. Por ejemplo, casi todos tenemos *E. coli*, que por lo general es inofensivo. Solo algunos tipos son muy peligrosos, porque portan genes que codifican ciertas proteínas, llamadas factores de virulencia, que nos enferman. Nos preguntábamos si alguna cepa de *H. pylori* los tenía. ¿Podrían tales diferencias explicar quién enfermaba y quién no? ¿Era la diversidad observada clínicamente relevante?

Tras dos años de estudio, identificamos en *H. pylori* una proteína que cumplía los requisitos. La proteína siempre estaba presente en las variedades encontradas en personas con úlcera. Aquellos sin úlcera la tenían en alrededor del 60 por ciento de los casos. Aunque su presencia parecía una condición necesaria para que hubiera úlcera, no era suficiente. Con todo, era una buena pista.[\[7\]](#) ¿Podríamos encontrar el gen que codifica esta proteína? En 1989 formamos una «biblioteca» de genes de *H. pylori* dentro de células *E. coli*. Esto solo significa que podíamos usar células de *E. coli* como fábricas microscópicas donde producir proteínas de *H. pylori*. Cada célula producía solo una o dos de las mil seiscientas proteínas estimadas de *H. pylori*. Luego tomamos el suero sanguíneo de una persona que había dado resultado positivo para los microbios (de nuevo era yo) y lo pasamos por la biblioteca para ver si alguna de las células de *E. coli* producía cualquier proteína reconocida por mis anticuerpos. En otras palabras, fuimos a pescar y capturamos un gran pez; el primer clon que mi suero reconoció codificaba la misma proteína que habíamos relacionado con las úlceras. Lo llamamos *cagA*, por el inglés de «gen citotóxico A».[\[8\]](#)

Más tarde comprobamos lo listos que son estos microbios. Estas virulentas cepas contienen un grupo de genes que no solo fabrican proteínas muy interactivas, como la CagA, sino que además crean un sistema para inyectar estos materiales de las células bacterianas en las células del huésped. Esto significaba que mis células de *H. pylori* estaban produciendo la proteína CagA e inyectándola constantemente en las células de la pared de mi estómago. Esto aceleraba la inflamación, que, en lo que a mí respecta, no era en aquel momento nada bueno.

Un segundo hallazgo que hicimos entonces fue que todas las cepas de *H. pylori* poseen una proteína que, en cantidad suficiente, hace orificios en las células epiteliales que recubren la pared del estómago. Algunas cepas hacen

orificios más grandes al secretar una proteína que descubrimos y llamamos VacA.[\[9\]](#)

Después de estudiar el trabajo de Marshall y Warren que demostraba que *H. pylori* está implicada en la úlcera y la gastritis, pensamos en otro vínculo: ¿estaría el microbio implicado también en el cáncer de estómago? El cáncer es el principal azote del estómago humano. Es una enfermedad terrible. Tras el diagnóstico, una persona tiene menos del 10 por ciento de probabilidades de seguir viva cinco años después. En 1900, el cáncer de estómago era la principal causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, y todavía es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo después del de pulmón.

En 1987 tratamos de convencer al Instituto Nacional del Cáncer de que trabajara con nosotros en el estudio de la posible relación entre *H. pylori* y el cáncer de estómago. Rehusó colaborar. Pero dos años después contactó conmigo el doctor Abraham Nomura, principal investigador del Japan-Hawaii Cancer Study, con sede en Honolulu.[\[10\]](#) Él y sus colegas habían llevado a cabo un trabajo pionero sobre los riesgos de padecer la enfermedad que tienen los japoneses-americanos residentes en Hawái, y querían usar nuestro análisis sanguíneo para estudiar el riesgo de cáncer estomacal relacionado con *H. pylori*. No dudé en aprovechar la oportunidad.

Entre 1965 y 1968, más de 7.400 hombres japoneses-americanos nacidos entre 1900 y 1919 participaron en el Honolulu Heart Study. Estos hombres, veteranos del 442.º Regimiento que durante la Segunda Guerra Mundial lucharon con gran distinción en el ejército de Estados Unidos, eran para mí unos héroes desde que en la adolescencia leí el libro de James Michener *Hawai*. Cuando los japoneses-americanos fueron acorralados y encarcelados en la costa Oeste de Estados Unidos, se jugaron la vida (y algunos la

perdieron) defendiendo su país. El senador Daniel Inouye fue uno de ellos.

En 1989 se habían obtenido y congelado muestras de sangre de casi seis mil de estos veteranos. Con el tiempo, más de 137 hombres desarrollarían cáncer de estómago, 109 de los cuales pudieron ser estudiados. Nosotros los emparejamos con otros 109 hombres que no habían desarrollado cáncer estomacal y examinamos su sangre en busca de anticuerpos contra *H. pylori*. Una cualidad del estudio es que las muestras de sangre fueron obtenidas en un promedio de más de doce años antes de que les fuera diagnosticado el cáncer. Este lapso de tiempo podía ayudar a establecer una relación causal.

Hicimos dos preguntas simples: quién tuvo *H. pylori* en el estómago en la década de 1960, y si la presencia del microorganismo se relacionó más tarde con el cáncer.

Nuestros hallazgos fueron impresionantes. Descubrimos que aquellos que eran portadores de *H. pylori* en aquel entonces tenían seis veces más probabilidades de desarrollar cáncer de estómago durante los siguientes veintiún años que aquellos que no lo eran. Presenté este hallazgo como un «interruptor tardío» en la misma conferencia donde ocho años antes Marshall había presentado los suyos sobre las úlceras. Otros estudios paralelos realizados en California y en Inglaterra arrojaron resultados similares. Más tarde descubrimos que aquellos que tenían el tipo de cepas con *cagA* positivo tenían el doble de riesgo.[\[11\]](#)

Pronto se hizo evidente que *H. pylori* no estaba solo de paso. Tenerlo precedía al desarrollo del cáncer estomacal. En 1994, basándose en nuestro trabajo y el de otros, la Organización Mundial de la Salud declaró a *H. pylori* un carcinógeno de categoría 1 por su relación con el cáncer de estómago. Era como fumar y tener cáncer de pulmón; la relación de causa y efecto no admitía discusión.

No es de extrañar que los médicos de todo el mundo comenzaran a creer

que «el único *Helicobacter pylori* bueno es el *H. pylori* muerto».[12] De las úlceras al cáncer, todo indicaba que ser portadores de esta bacteria les saldría caro a los humanos. Médicos de todas partes comenzaron a buscarlo en pacientes que tenían algún tipo de síntomas gastrointestinales, y si lo encontraban lo eliminaban con tratamientos basados en antibióticos. Una parte del razonamiento era el miedo al cáncer y la otra, tratar los síntomas de los pacientes. Pero, a excepción de las úlceras, los ensayos clínicos no demostraban que los síntomas mejorasen como no fuera por casualidad. Aun así, todos estaban satisfechos de eliminar *H. pylori* cada vez que lo encontraban.

Sin embargo, durante años seguí haciéndome esta pregunta: ¿por qué Warren descubrió la relación de *H. pylori* con la gastritis cuando el microorganismo había desaparecido hacía tanto tiempo? Finalmente recordé haber aprendido que los patólogos del siglo XIX habían encontrado aquellos microorganismos curvos y espirales en el estómago de casi todo el mundo. En la década de 1970, en la zona de Australia donde Warren trabajó, solo la mitad de los adultos dieron positivo. Los patólogos de otros países desarrollados hallaron lo mismo, *H. pylori* y la gastritis asociada en una parte de las personas, no en todas.

Aun así, en estudios contemporáneos realizados en África, Asia y Latinoamérica casi todos los adultos eran portadores de *H. pylori*. Era como si tuvieran estómagos del siglo XIX, mientras que nosotros, los «pueblos desarrollados», teníamos estómagos del siglo XX.

Di un salto: Warren pudo hallar la asociación con la gastritis porque *H. pylori* ya no era universal; estaba desapareciendo. Este antiguo microorganismo se estaba extinguiendo.[13] Otros investigadores advirtieron

que era menos común en personas más jóvenes, pero todos pensaron que era una señal de progreso, y en cierto modo lo era.

Nuestro trabajo más reciente demuestra que la mayoría de las personas nacidas en Estados Unidos a principios del siglo XX portaban el microorganismo. Pero menos del 6 por ciento de los niños nacidos después de 1995 lo tienen en el estómago. Se han documentado tendencias similares en Alemania y Escandinavia. Adondequiera que miremos, *H. pylori* está desapareciendo de los humanos, de forma más rápida en los países desarrollados, pero también en los países en vías de desarrollo. Esta variación no se basa en la geografía, sino en el nivel socioeconómico. Los pobres tienden a tener *H. pylori*; las personas más ricas tienden a no tenerlo. Esto es lo que vemos en cualquier parte del mundo. Y se presume que es mejor no tener *H. pylori*, tanto como ser más ricos.

Pero ¿por qué desaparece *H. pylori*? ¿Por qué un microorganismo que ha sobrevivido tanto tiempo en casi todos nuestros antepasados como la bacteria dominante en nuestros estómagos está disminuyendo dondequiera que lo busquemos? La respuesta puede resumirse en dos palabras: vida moderna. Un colonizador como *H. pylori* ha de afrontar dos problemas biológicos principales, cómo transmitirse a nuevos huéspedes y cómo mantenerse en ellos cuando lo hace.

La transmisión es el gran cuello de botella. *H. pylori* vive solo en humanos. Como he señalado antes, no lo transmiten nuestros animales de compañía o de granja ni los alimentos de origen animal, como ocurre con otros microorganismos transitorios, por ejemplo, la salmonela; tampoco la suciedad. El mayor reservorio de *H. pylori* del mundo es el estómago humano. El microbio tiene que pasar de un estómago a otro, y la única manera de hacerlo es a través de uno de los extremos del tubo digestivo.

H. pylori puede viajar fácilmente del estómago a la boca a través del

regüeldo o el reflujo. Puede establecerse en la placa dental. En muchas partes del mundo, las madres mastican la comida de los niños antes de pasársela a la boca, transmitiéndoles así el microbio. Cuando alguien vomita *H. pylori* está presente, y puede ser transportada varios metros por el aire, contaminando el ambiente cercano —una idea reconfortante—.

La transmisión por el otro extremo es más fácil. Todo lo que hay en el tubo gastrointestinal puede salir al exterior con las heces, en las que pueden detectarse tanto el ADN de *H. pylori* como el microorganismo vivo. Habitualmente, estos últimos se excretan en niveles muy bajos, pero salen más después de un florecimiento microbiano. Cuando la higiene es mala, como lo ha sido la mayor parte del tiempo que los humanos hemos vivido en el planeta, las heces contaminan los alimentos y el agua. El *H. pylori* fecal se transmite así a otro individuo.

Los niños pequeños son los más sensibles a *H. pylori*. Parecen evitarlo en su primer año de vida, pero después, en países donde el saneamiento y la higiene son deficientes, entre un 20 y un 30 por ciento de ellos lo adquieren cada año. Entre los cinco y los diez años de edad, la mayoría de los niños son colonizados, a menudo con varias cepas diferentes. Más tarde, la frecuencia de la transmisión descende.

¿Por qué esa reducción en los últimos cien años? Una razón obvia es el saneamiento. A fines del siglo XIX, las ciudades comenzaron a proporcionar a sus habitantes agua limpia de las cuencas hidrográficas que no estaban muy contaminadas con heces, sometidas al importante avance de la cloración. Tales medidas ayudaron a prevenir la transmisión del cólera, el tifus, la hepatitis y las enfermedades diarreicas infantiles. A estos grandes avances en materia de salud pública hay que atribuirles una parte importante de nuestra salud y longevidad en la primera mitad del siglo XX. Sin embargo, estas prácticas, que prevenían la propagación de patógenos, también redujeron la transmisión de

nuestros viejos microbios colonizadores, como *H. pylori*. El beneficio del agua limpia es tan grande que no debemos subestimar su importancia, pero tampoco debemos dejar de reconocer el potencial de las consecuencias ocultas que reducen nuestro microbioma ancestral.

Un niño podría adquirir *H. pylori* de un extraño bebiendo agua contaminada, pero la mayoría de las veces esta transmisión se produce más cerca de casa. Como he dicho más arriba, un niño puede recibirla de su madre cuando esta mastica previamente su comida. No conocemos todas las formas en que los niños reciben *H. pylori* de sus madres, pero algunos estudios han demostrado que el principal factor que augura la transmisión de esta bacteria a un niño es que su madre la tenga.[\[14\]](#)

Los niños también adquieren *H. pylori* y otros microbios de sus hermanos mayores. En cierto sentido, estos amplifican la transmisión que comienza con la madre, dando al microorganismo nuevas oportunidades de propagarse. Las familias numerosas son un importante reservorio para él, pero en los países desarrollados las familias se han vuelto más pequeñas. En una con cinco hijos, el 80 por ciento de los niños tienen un hermano mayor; con dos hijos, es el 50 por ciento, y con un hijo único es cero. Antes de que se extendiera la prosperidad, los niños solían dormir en la misma cama, a veces incluso con los padres. Tan estrecho contacto facilitaba la transmisión de microbios, en especial durante etapas críticas, como la de la primera infancia.

Curiosamente, cuando los adultos viven juntos, como demostramos en dos estudios, el riesgo de transmisión de *H. pylori* parece bastante bajo. Estudiamos parejas que iban a una clínica de fertilidad, un grupo en el que podría haber más contacto físico que en otros; el resultado positivo en un miembro no hacía más probable el mismo estado en el otro —al margen de la casualidad—. También estudiamos a adultos que acudían a una clínica para enfermedades de transmisión sexual. Con muchos microorganismos, como los

que causan la gonorrea y la sífilis, cuantas más parejas sexuales tienen, más probable es que los adquieran. Pero no ocurre lo mismo con *H. pylori*; el microorganismo apenas se propaga de adulto a adulto.

Si, en realidad, se adquiere en la infancia, *H. pylori* debe mantenerse para que pueda ser transmitido a la próxima generación humana. Sabemos por experimentos con humanos y monos que el microorganismo necesita un tiempo para adaptarse a su huésped. Algunos no lo hacen, como en el caso de la autoinoculación de Barry Marshall. Si las condiciones son difíciles para el microorganismo, la tasa de transmisión disminuye.

Dada la cantidad de dosis de antibióticos que hoy reciben nuestros hijos, es fácil imaginar qué repercusiones tendrán en la colonización por *H. pylori* los tratamientos de todos esos dolores de garganta y de oído. Un solo tratamiento eliminará el microbio de entre el 20 y el 50 por ciento de los pacientes. Cuando los niños reciben los mismos antibióticos, tienen una probabilidad similar de perder su *H. pylori*.

Creo que cada vez que se los trata con antibióticos, y con cada tratamiento que recibe una población de niños, algunos más pierden el microorganismo. En toda la población, esta tendencia es acumulativa, y esta práctica es un paradigma de la desaparición de otros microorganismos antiguos. Su idoneidad no está garantizada. En su nicho gástrico protegido durante eones, *H. pylori* no estaba en absoluto preparado para el ataque de los antibióticos en los últimos setenta años.

La pérdida es multigeneracional. Los estudios demuestran que, si una madre ha perdido el suyo, hay pocas posibilidades de que su hijo lo adquiera. Y así sucederá generación tras generación. Desde que empezaron a usarse las sulfamidas en la década de 1930, y luego la penicilina y otros antibióticos en la década de 1940, en Estados Unidos y Europa occidental vamos ya por la cuarta o quinta generación de usuarios de antibióticos. Recordemos los datos

recientes que han revelado que los jóvenes de veinte años, una edad en que las mujeres pueden ya procrear, han recibido alrededor de diecisiete tratamientos con antibióticos. Y que la pérdida de *H. pylori* en un hermano mayor elimina otra oportunidad de transmisión. El agua potabilizada, las familias más pequeñas y los muchos antibióticos son un triple revés que recibe esta bacteria.

Una causa final de la desaparición de *H. pylori* es que a esta bacteria le apetece tener sexo con otra *H. pylori*. Esta es una parte esencial de su biología. Algunas bacterias son más retraídas, como las que causan el ántrax o la tuberculosis. Para *H. pylori*, en cambio, el amor libre es una forma de vida. Es probable que, en otros tiempos, la gente tuviera varias cepas diferentes de esta en el estómago, tal como vemos hoy en habitantes de países en vías de desarrollo. El agua contaminada es, una vez más, parte de la explicación. Estas mezclas de cepas de *H. pylori* constituyen una comunidad robusta. Con su constante intercambio de genes, sus poblaciones varían, reflejando las mareas cambiantes que se producen en el estómago. Tal intercambio de genes hace que la comunidad sea muy adaptable, por lo que puede aprovechar todos los recursos que un estómago es capaz de proporcionarle. La comunidad en general puede mantenerse durante años, incluso decenios. Esta es la estrategia que ha desarrollado *H. pylori* durante milenios: los microorganismos compiten entre sí, como siempre han hecho, pero también cooperan para asegurar la transmisión a un nuevo huésped. No obstante, en los últimos años la transmisión y el mantenimiento se han vuelto cada vez más difíciles, y el número de cepas capaces de colonizar el estómago ha disminuido de tres a dos o a una, cuando no se ha reducido a cero.

Al darme cuenta de que en solo unas pocas generaciones la ecología

microbiana del estómago humano había cambiado notablemente, empecé a dudar de que *H. pylori* fuera en sí malo.[\[15\]](#) Pude ver que, aunque causaba inflamación, había estado con nosotros durante mucho tiempo, y que la mayoría de las personas que enfermaban, sobre todo de cáncer de estómago, eran mucho mayores. La media de edad de estos pacientes era de setenta años, y las tasas de cáncer eran aún más elevadas entre las personas de ochenta. En toda la población, el daño que *H. pylori* podía ocasionar no era tan grande como, por ejemplo, el de la malaria o la difteria, que matan a los niños.

Empecé a pensar que, tal vez en ciertas circunstancias, la inflamación causada por *H. pylori* podría ser buena para nosotros. Mis ideas eran entonces imprecisas; ignoraba el bien que podrían hacer. Solo sabía que la desaparición de los viejos microorganismos dominantes tenía sus consecuencias. Esto era una herejía para la mayoría de mis colegas; como habían descubierto que *H. pylori* se comporta como un patógeno, se centraron en los perjuicios que causaba y consideraron un imperativo acelerar su expulsión del planeta. No pensaban en la anfibiosis, sino solo en la eliminación.

Más tarde encontramos esos beneficios. Vistos en retrospectiva parecen obvios, pero descubrir las respuestas me llevó años, y durante todo ese tiempo la mayoría de mis colegas en este campo no estuvieron de acuerdo conmigo. No logré convencerlos, y, de hecho, la mayoría de los médicos todavía ven la gastritis como una patología. Para ellos, un estómago normal nunca debe mostrar inflamación. El quid de la cuestión es simple: ¿qué es normal?

Cuando los patólogos ven una mucosa estomacal cargada de linfocitos y macrófagos, lo llaman «gastritis crónica». Pero esta afección puede también definirse como la respuesta fisiológica a nuestros microorganismos indígenas. Así como hay células inflamatorias en el colon y en la boca interactuando con bacterias amistosas, el estómago tiene células inflamatorias que interactúan con sus bacterias locales. Entonces surge este interrogante: ¿la gastritis

causada por *H. pylori* es o no es buena para nosotros? Los patólogos que caracterizan la gastritis como una enfermedad califican a *H. pylori* de patógeno, mientras que los ecólogos ven a los organismos antiguos bajo una luz completamente diferente.

La interacción entre esta bacteria y nuestros antepasados evolucionó de maneras que favorecieron la persistencia del microorganismo. Como su presencia durante la niñez o al comienzo de la edad adulta apenas es perjudicial, o no lo es en absoluto, la selección no se opone a ella. Por el contrario, la malaria es tan letal para los niños que, durante eones, un conjunto de genes humanos evolucionaron para permitirnos resistirla.

Nosotros y nuestros microbios antiguos y más tranquilos, como *H. pylori*, siempre nos adaptamos los unos a los otros, manteniendo el equilibrio como funámbulos en la cuerda floja, extendiendo los brazos hasta llegar al otro lado; sin equivocaciones, de un modo seguro.[\[16\]](#) Nuestros microbios se instalan en nichos particulares y envían señales a nuestras células, que a su vez les envían a ellos señales en forma de presión, temperatura y compuestos químicos, incluidas moléculas de defensa. Los microbios nos envían señales y nosotros a ellos, y de ese modo se desarrolla una comunicación, un lenguaje. Dentro de este equilibrio, hay una dinámica de regulación ascendente y descendente de la inflamación en lugares específicos. Es como un matrimonio; en él se decide quién lava los platos y quién saca al perro. La conducta de uno determina la del otro.

Por ejemplo, la cantidad de tráfico inflamatorio en el estómago determina las respuestas inmunitarias. Tal vez las interacciones al comienzo de la vida, cuando un niño pequeño se está desarrollando, también contribuyan a determinar el tono inmunitario. La inmunidad de una persona puede ser nerviosa, causando sibilancias en respuesta a un insecto que le trepa por un brazo, o puede ser lenta, con una respuesta perezosa a un patógeno. No hay un

tono universal en el que una misma medida valga para todo el mundo. Pero hemos evolucionado durante milenios para tener unos tonos particulares, y no es, por tanto, algo aleatorio. Con nuestro microbioma gástrico cambiante, las interacciones nerviosas parecen ir en aumento.

La pérdida de *H. pylori* en el estómago de una persona ha creado un nuevo medio. En lugar del antiguo equilibrio, la regulación de la inmunidad, las hormonas y la acidez gástrica es ahora un baile sin pareja. Y como al final de la mayoría de las relaciones duraderas, los efectos no son solo inmediatos o locales; son para siempre.

Los cambios que se han producido en el siglo pasado no afectan solo al estómago. Afectan también, por lo menos, al cercano esófago, el siguiente episodio de la historia. Las nuevas enfermedades relacionadas con la pérdida de *H. pylori* van en aumento.

Ardor de estómago

Más de sesenta millones de estadounidenses sufren ardor estomacal al menos una vez al mes, y quince millones tienen síntomas cada día.[\[1\]](#) Quien se cuente entre ellos, está en buena compañía. Si recordamos a Bill Clinton hablando con su voz ronca cuando ocupaba la Casa Blanca, sufría de reflujo de ácido gástrico, el término médico para el ardor estomacal. Lo mismo cabe decir de George W. Bush cuando tomaba café o pastillas de menta. Célebres quarterbacks como Brett Favre y John Elway jugaban con acidez, igual que grandes del béisbol como Jim Palmer y Nick Markakis. Cuando los cantantes se quedan sin voz y no pueden cantar, su problema se debe con frecuencia a una molestia esofágica. ¿Qué es exactamente esta parte de la anatomía humana y por qué causa problemas a tanta gente?

El esófago es un tubo de unos veinte centímetros de largo que conecta la faringe con el estómago. Al igual que este, se halla recubierto en toda su longitud de una resbaladiza mucosidad que permite que los alimentos descendan. Cada vez que terminamos de masticar, un manojito de músculos situados cerca del extremo superior del esófago se abren y tragamos lo que teníamos en la boca. Quien ahora mismo trague saliva, lo notará.

Otro grupo de músculos situados en la parte inferior del esófago hacen de portero del estómago. Cuando la comida se acumula en el primero, este esfínter se abre para que la comida pueda entrar en el segundo. Cuando el esófago está vacío, se cierra. De ese modo, la comida avanza de forma

ordenada, como en una calle de sentido único, hacia el estómago. Tragar es un acto que podemos controlar de manera consciente, pero no así la apertura y el cierre de este esfínter inferior.

Cuando el esófago funciona correctamente y no comemos, el esfínter inferior permanece cerrado; el ácido y el contenido del estómago no pueden retroceder. Pero si no se cierra completamente, se produce el reflujo. El ácido sube por el tubo, provocando una sensación de ardor.

El reflujo a menudo viene y va, y por sí solo no es un gran problema; basta esperar a que pase o tomar un par de antiácidos para sentirse bien. Pero cuando se vuelve crónico se corre el peligro de padecer la ERGE, o enfermedad por reflujo gastroesofágico, que puede ser extremadamente desagradable y provocarlo a diario. Además de ardor estomacal, los pacientes pueden experimentar náuseas, regurgitación, dificultad para deglutir y dolor en el pecho. El esófago se halla entonces irritado y puede acabar con una cicatriz. La ERGE es hoy una de las afecciones del mundo desarrollado con un crecimiento más rápido, y entre un 10 y un 20 por ciento de los adultos estadounidenses la sufren.

Uno de los primeros indicios de que *H. pylori* podría desempeñar un papel relevante en la enfermedad esofágica lo encontré donde no lo esperaba. Recordemos que en 1987 Guillermo Pérez-Pérez y yo desarrollamos un análisis sanguíneo para *H. pylori* y que yo había dado positivo, aunque no tenía síntomas. Y recordemos que, unos años más tarde, utilizamos mi suero para identificar una proteína fabricada por un grupo particularmente virulento de cepas de esta bacteria que se encuentran con mayor frecuencia en personas que padecen úlcera. En 1993, descubrimos que esta proteína, CagA, también está involucrada en el cáncer de estómago.

Mi padre tuvo una úlcera y mi madre era de Europa del Este, donde las tasas de cáncer de estómago son altas. ¿Estaba en peligro de padecerlo debido

a estos antecedentes familiares? Yo me sentía bien, aunque tenía la cepa de *H. pylori* más asociada a úlceras y cáncer de estómago. Es obvio que si hubiera dado crédito a los resultados de mis propios estudios, habría tomado antibióticos para erradicar la bacteria y ver qué sucedía. ¿Por qué arriesgarse a contraer una enfermedad horrible si podía prevenirla?

Era hora de hacer un esfuerzo en equipo. Le pedí a mi colega Richard Peek, que acababa de agotar su beca en gastroenterología, que me hiciera una endoscopia. Me introduciría un tubo que pasaba por la nariz, la garganta y el esófago hasta llegar al estómago, e iría examinando con detenimiento conforme lo introducía y lo retiraba. A través del tubo, pasaría un pequeño artilugio similar a unas tijeras con el que podría obtener biopsias de mi estómago.

Otro colega, John Atherton, que vino de Inglaterra a trabajar con nosotros en el estudio de *H. pylori*, procesaría las biopsias y aislaría mi cepa particular en una placa de cultivo. Y Guillermo Pérez-Pérez volvería a comprobar los niveles de anticuerpos en mi sangre. Entonces yo seguiría un tratamiento con antibióticos dirigidos contra *H. pylori*, y veríamos si al cabo de un tiempo mi concentración de anticuerpos había disminuido.

No había pensado en las incomodidades de todo este procedimiento. El día de la biopsia, Rick me dio un medicamento para relajarme y reducir mi capacidad de recordar gran parte de lo ocurrido. Y funcionó, a excepción de un detalle: cada una de las diecisiete veces que pasó el endoscopio por mi estómago para obtener una biopsia, sentí náuseas. ¿Por qué tantas biopsias? Éramos investigadores, y como yo estaba dispuesto, ¿por qué no obtener una gran cantidad de material para todo tipo de estudios futuros?

Cuando todo terminó, me dijeron que no habían visto una úlcera ni nada anormal. Lo esperaba, pero aún había otras noticias buenas. John Atherton puso tres muestras de bacterias de mi estómago en placas de cultivo y esperó a

que se multiplicaran. Luego tomé antibióticos durante diez días.

Esperamos. Y luego esperamos un poco más.

Para mi sorpresa, nada se multiplicó en las placas. No aparecieron las abundantes colonias de *H. pylori* de las muestras bacterianas. Los análisis de sangre habían indicado que sí tenía, pero ¿dónde estaban esas bacterias? Supusimos que había una cantidad relativamente baja de microorganismos, a pesar de mi elevado nivel de anticuerpos en la sangre. O tal vez ocurría que dichos niveles estaban reprimiendo a los microorganismos, pero no eliminándolos, igual que una ostra recubre un grano de arena para producir una perla; la ostra no puede eliminar la arena, pero puede hacer que sea menos irritante. Durante el año siguiente tomamos nuevas muestras de sangre casi todos los meses, y Guillermo encontró que mis niveles de los anticuerpos que reaccionan a *H. pylori* disminuían progresiva y sustancialmente, como se esperaría después de terapia antibiótica. Ahora puedo respirar tranquilo. Mi riesgo de contraer cáncer de estómago se redujo casi a cero.

Entonces sucedió algo extraño. Unos seis meses después de que mis *H. pylori* fuesen erradicados, comencé a sentir ardor de estómago después de las comidas o por las noches, algo que nunca antes había tenido. Empecé a preguntarme si la acidez estaba relacionada con la toma de antibióticos. En algunas conferencias médicas había oído anécdotas de doctores que parecían indicar que el ardor estomacal es un efecto secundario ocasional del tratamiento con antibióticos, pero nunca había sido estudiado como debería.

Desgraciadamente, la ERGE puede causar problemas mucho más serios si no se trata. Puede conducir a una forma de lesión tisular conocida como síndrome de Barrett, que luego puede progresar a una forma de cáncer llamada adenocarcinoma.[\[2\]](#) En el pasado, casi todos los tipos de cáncer esofágico implicaban cambios malignos en el esófago superior y medio, cerca de la boca, y de un tipo diferente del adenocarcinoma. Pero, desde que en 1950 se

identificó por vez primera el síndrome de Barrett,[\[3\]](#) se observó que a veces progresa a adenocarcinomas que afectan al esófago inferior o la parte superior del estómago. La incidencia del adenocarcinoma esofágico, una enfermedad rara que representaba solo el 5 por ciento de todos los tipos de cáncer de esófago en Estados Unidos, tiene ahora la mayor tasa de crecimiento de todos, pues en las últimas tres décadas se ha multiplicado por seis.[\[4\]](#) Actualmente comprende más del 80 por ciento de los nuevos casos de cáncer esofágico del país, y también está aumentando en todo el mundo desarrollado.

En aquel momento no conocíamos estas estadísticas.

Aunque había muchas teorías, nadie tenía una respuesta que explicara por qué todos estos trastornos relacionados entre sí estaban aumentando de manera tan espectacular: la ERGE, el más leve y común, comenzó en la década de 1930; el síndrome de Barrett, más avanzado pero menos común, en la de 1950, y el tan temido adenocarcinoma en la de 1970. Pero estaban claramente conectados.

En aquel momento estábamos estudiando cómo *H. pylori* daña el estómago. Rick Peek, el médico que me hizo la endoscopia estomacal, estaba investigando cómo las cepas con CagA (las más virulentas) y sin CagA (menos virulentas) difieren en cuanto a sus efectos sobre el estómago. Dado que se habían observado relaciones entre *H. pylori* y tantas enfermedades diferentes, le pedí a Rick que estudiara su relación con la ERGE. Podríamos usar nuestro análisis sanguíneo para determinar si los pacientes con esta enfermedad tenían *H. pylori* con más frecuencia que las personas con un esófago normal. Trabajando con colegas del Cleveland Clinic especializados en ERGE, Rick reunió una colección de muestras de suero y Guillermo realizó los análisis (a ciegas, como de costumbre, sin saber qué muestras eran de personas sanas y cuáles de personas con la ERGE).

Sorprendentemente, en lugar de encontrar una asociación positiva entre *H.*

pylori y el reflujo, Rick observó una relación inversa. Los pacientes sin *H. pylori* tenían el doble de probabilidades de padecer la ERGE. Estudios posteriores encontraron una probabilidad ocho veces mayor.[\[5\]](#) ¿Cómo explicar esto?

Pregunté a Rick sobre la asociación con CagA en los pacientes de los que obteníamos muestras, pues sabíamos que las cepas con CagA eran más virulentas. Me dijo que la asociación con Cag era aún mayor, y también a la inversa; a menos Cag, más ERGE. Esto era exactamente lo contrario de lo que esperábamos.

En realidad, era muy poco lo que sabía sobre la ERGE en aquel momento, y por eso pregunté a Rick si esta estaba aumentando. Cuando me confirmó que así era, nuestro trabajo con *H. pylori* tomó una nueva dirección.

Aquel primer estudio fue una base inicial para la hipótesis de que *H. pylori* puede proteger contra la ERGE. La asociación inversa existía, de eso estábamos seguros. Pero ¿qué significaba? ¿Cuál era la causa? ¿Cómo podía proteger al esófago un microbio que vivía en el estómago y que estaba implicado en las úlceras y el cáncer? ¿O era la enfermedad del esófago lo que eliminaba el microorganismo?

Durante muchos años, un grupo de Alemania había sometido a pacientes con úlcera duodenal a un tratamiento con antibióticos para erradicar *H. pylori*, y comenzó a estudiar las consecuencias. Tres años después de la terapia, examinó el estómago y el esófago de cada persona. En aproximadamente la mitad de los pacientes, el tratamiento funcionó; ya no tenían *H. pylori*. Pero en la otra mitad el tratamiento fracasó, y la bacteria persistía en ellos. Este fue un resultado común en los primeros días posteriores a la terapia con antibióticos destinada a erradicar *H. pylori*. En la actualidad, los médicos prescriben diferentes tratamientos que por lo general tienen mayores tasas de éxito, por encima del 80 por ciento.

Sin embargo, al comparar los dos grupos, los científicos alemanes encontraron que el 12,9 por ciento de aquellos en quienes permanecía *H. pylori* tenían reflujo, mientras que casi el 26 por ciento de aquellos en quienes el tratamiento tuvo éxito y *H. Pylori* ya no estaba, también tenían ese problema. La eliminación de la bacteria llegó a duplicar la tasa de enfermedad esofágica.[6] Esto era bastante sorprendente y proporcionó la prueba de la dirección que toma la relación causal: la terapia que eliminaba *H. pylori* empeoraba la situación del esófago al favorecer el reflujo.

Muchos otros investigadores de este ámbito atacaron el artículo por unos cuantos motivos técnicos, y durante el año siguiente estuvo de moda denunciarlo en conferencias. Pero eso me llamó la atención. Sabía que el investigador principal, Joachim LaBenz, era un científico serio y de gran integridad.

En años posteriores, mi grupo llevó a cabo estudios adicionales con colegas de todo el mundo y encontró la misma dinámica: asociaciones inversas entre *H. pylori* y ERGE, síndrome de Barrett y adenocarcinoma.[7] Las personas que tenían las cepas más virulentas de *H. pylori* con *cagA* —las asociadas a úlceras y cáncer de estómago— gozaban del grado más alto de protección contra las enfermedades del esófago.

Esto era un gran rompecabezas. ¿Cómo podría *H. pylori*, la bacteria mala, proteger el esófago? ¿Y cómo podrían las cepas con *cagA*, virulentas en su mayoría, ser especialmente protectoras?

Podemos buscar pistas en el ácido estomacal. La acidez mata a la mayoría de las bacterias. Pero, durante eones de evolución, *H. pylori* ha encontrado formas de evitar la aniquilación en un ambiente ácido. En cierto sentido le gusta la acidez, porque, a pesar de que la vida en un ambiente tan hostil tiene sus costes, el ácido mantiene alejados a los competidores. El enemigo de mi enemigo es mi amigo.

De hecho, un equipo de investigación compuesto por miembros de muchos laboratorios, incluido el mío, ha demostrado que *H. pylori* ayuda a regular la acidez del estómago causando una inflamación que afecta a las hormonas estomacales, que a su vez activan o desactivan la producción de ácido. Durante los primeros días de vida, este sistema de equilibrio del ácido funciona bastante bien. Vistas bajo el microscopio, las glándulas que producen el ácido se asemejan a hojas ondeando con la brisa. Pero, a medida que una persona envejece, la inflamación crónica comienza a desgastar las paredes del estómago, y en aquellas que tienen *H. pylori* se desgastan con más rapidez. Las glándulas que producen el ácido empiezan a acortarse y aplanarse. Cuando esto ocurre, el estómago desarrolla lo que llamamos gastritis atrófica; produce cada vez menos ácido. Como consecuencia, las úlceras tienden a desaparecer. La afirmación de Schwarz —que sin ácido no hay úlcera— sigue siendo correcta.

No obstante, aquellos que nunca adquirieron *H. pylori* en la infancia, o cuyas bacterias estaban afectadas por los antibióticos, tienen altos niveles de ácido estomacal pasados los cuarenta años. Es por tanto posible que, por primera vez en la historia y la prehistoria humanas, un gran número de personas de mediana edad conserven del todo intacta la secreción ácida. En ellas, los contenidos estomacales que ascienden hacia el esófago son muy ácidos y tienen más enzimas digestivas, y son más perjudiciales.[\[8\]](#) Y, con la acentuada disminución de la prevalencia de *H. pylori* en la infancia, la mayoría de los niños de hoy, con *H. pylori* fuera del cuadro fisiológico, están creciendo con una regulación del ácido gástrico diferente de la que tenían los de generaciones anteriores. El reflujo infantil, antes sumamente raro, sigue aumentando, y muchos niños están siendo tratados con medicamentos que reducen los niveles de ácido gástrico. ¿Podrían estos hechos estar conectados?

Estábamos descubriendo que *H. pylori*, considerado un patógeno, es

realmente un arma de doble filo: a medida que envejecemos, nos incrementa el riesgo de úlceras y más tarde de cáncer de estómago, pero es bueno para el esófago, al que protege contra la ERGE y sus consecuencias, incluido un cáncer diferente. Como *H. pylori* está desapareciendo, el cáncer de estómago está disminuyendo, pero el adenocarcinoma esofágico está aumentando. Es un caso clásico de anfibiosis. Los hechos son congruentes.

Dificultades respiratorias

La mayoría de las personas saben que el asma, una enfermedad conocida desde la Antigüedad, se ha convertido en un problema de salud masivo. Las estadísticas de los países desarrollados, donde se han conservado registros de los últimos setenta o más años, muestran que las tasas se han duplicado y hasta triplicado. Los gráficos se parecen a lo que uno desea para su fondo de pensiones, pero, en cambio, indican el incremento de un sufrimiento terrible, y a veces una muerte temprana.

Los médicos saben desde hace muchos años que la ERGE y el asma están de alguna manera conectados. Muchos pacientes con la ERGE tienen sibilancias, tos y las vías respiratorias constreñidas, características emblemáticas de los ataques de asma. Y cuando los pacientes con asma reciben un tratamiento específico contra la ERGE para reducir la acidez estomacal, su respiración a menudo mejora. A pesar de la conexión, la mayoría de los médicos creen que la ERGE explica solo una pequeña parte de los casos de asma.

Hay una teoría que explica de una manera puramente mecánica la relación entre los dos trastornos. Cuando el ácido estomacal viaja por el esófago, puede derramarse por la tráquea, causando irritación. Pero esta explicación no tiene en cuenta las alergias y la alergia al polen, a menudo asociadas al asma. El asma es la punta de lanza de un grupo de trastornos relacionados entre sí que implican un exceso de sensibilidad a sustancias extrañas.

Después de que nuestros estudios demostraran que *H. pylori* puede protegernos de la ERGE, empecé a preguntarme si también nos protege del asma. Tal vez la incidencia creciente de este se relacionase con un menor número de niños que adquieren tempranamente *H. pylori* y un mayor número de ellos que lo han perdido de manera inadvertida con los antibióticos. ¿Podrían los casos subclínicos no reconocidos de ERGE causada por la ausencia de *H. pylori* estar impulsando la epidemia de asma?

Aunque esto tenía sentido y era congruente con lo que estábamos aprendiendo en aquel momento, a mediados de la década de 1990, la conexión implicaba un importante y controvertido salto. La caída de *H. pylori* y el ascenso del asma podrían ser hechos reales pero no estar relacionados, del mismo modo que el aumento de los casos de asma es paralelo al del número de televisores o del número de Volkswagen en las carreteras.

Me propuse seducir a varios colegas que trabajaban en enfermedades pulmonares en mi estudio de esta posible relación, pero era demasiado descabellada y, además, la comunidad médica en general estaba centrada en los peligros de *H. pylori*. Para investigar mi hipótesis necesitaba estudiar a una población de pacientes con asma, pero sin la colaboración de un científico clínico que trabajase en esta área era imposible.

Más tarde, en 2000, me mudé de Vanderbilt, en Tennessee, a Nueva York para tomar posesión de una cátedra de medicina en la Universidad de Nueva York. Era una gran oportunidad para regresar a mi *alma mater* y ayudar a formar un sólido departamento. Pero, a pesar de las tareas administrativas y las presiones, no quería renunciar a la investigación, y en aquel nuevo puesto surgieron nuevas oportunidades. Para empezar, pregunté a mis colegas: «¿Quién trabaja aquí con el asma?».

Todos señalaron a la doctora Joan Reibman, una especialista en enfermedades pulmonares que en 1991 había creado una clínica en el hospital

Bellevue para adultos asmáticos. Joan escuchó educadamente mis ideas, pero con poco entusiasmo. Una de sus grandes fortalezas intelectuales es su escepticismo. Ideas aventuradas surgen todo el tiempo. Ella no compraría la mía a menos que yo le aportara pruebas. Pruebas suficientes.

Joan estuvo de acuerdo en usar la clínica que había puesto en marcha en el hospital Bellevue para proporcionarme pacientes con los que llevar a cabo el tipo de estudio que quería hacer. Sus amigos y parientes no asmáticos me servirían como grupo de control. Joan realizó una batería de pruebas para determinar su función pulmonar y sus alergias. Afortunadamente para mí, en 2002 comenzó a recoger y congelar muestras de sangre de los participantes que podíamos usar para evaluar su estado en relación con *H. pylori*. El apoyo de Joan resultó fundamental para contrastar la hipótesis; ella se dedicaba, y todavía lo hace, a buscar datos que le permitieran saber cómo mejorar la atención a los pacientes con asma.

En 2004, su equipo había recolectado sangre de más de quinientas personas. Acordamos que ella enviaría al mío muestras de suero cifradas para que no supiéramos quién tenía asma y quién pertenecía al grupo de control. Esto eliminaba toda posibilidad de análisis involuntariamente sesgados. Guillermo realizó los análisis sanguíneos, luego dividimos los resultados en positivos, negativos e inciertos, y resolvimos todas las ambigüedades a base de repeticiones. Unos meses después, aquel mismo año, enviamos los resultados a Joan y su equipo, que incluía a Michael Marmor, un experimentado epidemiólogo acostumbrado al tipo de análisis estadístico que nosotros necesitábamos. Joan me llamó unas semanas más tarde y me dijo que, para su sorpresa, ella y Mike habían encontrado una asociación inversa entre *H. pylori* y el asma. Aun así, Joan todavía dudaba. Después de todo, ¿cómo podría un microbio estomacal protegernos contra el asma?

Acordamos reunirnos y revisar los resultados. Una semana después, Joan,

Mike y el resto de su equipo vinieron al hospital de veteranos de guerra donde se halla mi laboratorio y donde tengo un pequeño despacho. Joan diferenció a los participantes —318 pacientes con asma y 208 sanos del grupo de control— y anunció que el análisis estadístico mostraba que las personas con *H. pylori* eran un 30 por ciento menos propensas a tener asma que las personas sin el microorganismo. Esto era así aun teniendo en cuenta variables que podrían explicar de otra manera la propensión al asma.

Este fue el primer apoyo para mi teoría. Aun así, había muchas maneras posibles de interpretar los datos.

—¿Qué hay del *cagA*? —le pregunté. Hicimos pruebas sanguíneas para ambos estados en relación con *H. pylori*, para ver quién era portador de los microorganismos, y también para detectar las cepas con *cagA*, tal como habíamos hecho con las úlceras, el cáncer de estómago y las enfermedades esofágicas.

—No hemos analizado esto todavía —dijo Joan.

Esto me decepcionó, porque el *cagA* es el marcador clave. Las cepas con *cagA* son las peores en relación con las úlceras y las mejores para tener un esófago sano. Si hubiera tenido que predecir dónde encontraría el dato más interesante respecto al asma, habría apostado por el *cagA* como el mejor indicador de protección contra el asma.

—Bueno —dijo Joan—, tendremos que mirar eso más tarde.

Entonces Mike la interrumpió.

—Un momento —dijo—, yo podría hacerlo.

Dicho esto, empezó a escribir en su ordenador portátil. Todos miramos en silencio. Después de unos treinta segundos tecleando, Mike presionó con gesto triunfal una tecla. Y unos segundos más tarde leyó lo que aparecía en la pantalla: «*cagA*+; índice de probabilidad de 0,6».

¡Eureka! Eso significaba que las personas con cepas de *H. pylori* con *cagA*

tenían un 40 por ciento menos de probabilidades de tener asma que las personas sin *H. pylori*. Era impresionante.

Las cepas más relacionadas con el cáncer de estómago y las úlceras resultaron ser las más beneficiosas en relación con la ERGE y también con el asma. Parece una paradoja, pero el hallazgo puede ahora explicarlo el hecho de que las cepas con *cagA* son las más interactivas con su huésped. Para entonces ya entendíamos cómo operan: inyectan constantemente sus propios materiales en las células estomacales humanas.^[1] Es como si haya dos poblaciones diferentes de cepas de *H. pylori*. Unas son vigorosas y muy interactivas, las cepas con *cagA*. Las cepas sin *cagA*, en cambio, podemos considerarlas más indolentes; tienen mucho menos contacto con las células de su huésped humano.

Es probable que las cepas con *cagA* vivan un poco más cerca de nuestras células, mientras que las otras estén más lejos del lumen de dichas células. No es por tanto sorprendente que sean las más perjudiciales para la pared del estómago, pero que, siendo las más interactivas, puedan ser también las más beneficiosas por ayudarnos a regular nuestra fisiología.

A continuación, Joan consultó los registros clínicos de los pacientes con asma para saber qué edad tenían cuando se les diagnosticó la enfermedad. ¿Eran niños o adultos cuando aparecieron sus primeros síntomas? Descubrimos que los sujetos con *H. pylori* tenían, de promedio, veintiún años cuando comenzó su asma, y que la media de edad a la que se inició en los sujetos sin *H. pylori* era de once años. Esta diferencia era sorprendente. Demostraba que la ausencia de la bacteria se asociaba más comúnmente al inicio del asma en la infancia, e indicaba que, en personas con riesgo de desarrollar asma, su presencia podía retrasar el proceso. Años más tarde, se realizó un gran estudio con niños en Manitoba, Canadá. Los investigadores encontraron que el uso de antibióticos en el primer año de vida se asociaba a

una posibilidad mucho mayor de tener asma a los siete años.[\[2\]](#) No estaban buscando *H. pylori*, pero sus hallazgos eran congruentes con mi hipótesis general.

En el estudio de Joan también se analizaron las muestras de sangre para detectar anticuerpos a los alérgenos, lo que nos permitió observar si la presencia de *H. pylori* se correlacionaba con respuestas alérgicas. Aquí vimos de nuevo una conexión: su presencia se asociaba con menos reacciones a los alérgenos, lo cual sugería que *H. pylori* podía proteger de la alergia.

En 2005 enviamos un resumen de nuestros hallazgos al encuentro anual de la American Thoracic Society, y lo presentamos en mayo de aquel año.[\[3\]](#) Desafortunadamente, fueron recibidos con un enorme bostezo. Nuestro trabajo estaba fuera de la corriente principal de los estudios del asma, y hasta los especialistas en enfermedades pulmonares del equipo de Joan no parecían tan impresionados por los resultados como lo estaba yo.

Seguí adelante. ¿Podríamos reproducir nuestros hallazgos con otra población? Si estos eran reales, volveríamos a observarlos. Pensé en aprovechar un gran estudio, llamado NHANES III, en el que Estados Unidos seleccionó a veinte mil personas como representantes de la población general y, entre 1988 y 1994, examinó su estado de salud.

Los resultados de los análisis de sangre todavía estaban disponibles, incluidos los relativos a la presencia o ausencia de *H. pylori* en los sujetos.[\[4\]](#) En marzo de 2006, sentado en el mismo pequeño despacho del hospital de veteranos de guerra donde meses antes había conocido al equipo de Joan, sugerí a la doctora Yu Chen, una joven epidemióloga, nueva en la Universidad de Nueva York, que usáramos estos datos para poner a prueba la hipótesis de la asociación inversa entre *H. pylori* y el asma. Yu estuvo de acuerdo, y

encontró registros de NHANES III con información sobre el asma y la presencia o ausencia de la bacteria en más de 7.600 personas. El estudio de Joan, en el que participaron quinientas personas, era extenso, como suelen ser los de esta clase, pero este nuevo era unas quince veces mayor.

El 5 de mayo de 2006, Yu me envió un correo electrónico. «He hecho algunos análisis usando los datos de NHANES... —me decía—. Es algo extraño.»

Me apresuré a tomar un avión para Chicago. Llevaba las tablas que ella me envió en una cartera. Unas horas más tarde, en la tranquilidad de la cabina, los saqué. Los resultados eran claros: Yu había hecho un trabajo exhaustivo, y sus análisis mostraban que había una asociación inversa entre *H. pylori* y el asma en NHANES III. Y era en particular pronunciada para las cepas con *cagA*. De hecho, el margen porcentual era de un 40 por ciento, casi idéntico al del estudio de Joan.

He aquí un segundo gran estudio, independiente y enmascarado, que mostraba casi exactamente el mismo resultado que el primero. La coincidencia no podía ser casual. Aunque había que considerar otros problemas y estos datos no indicaban si la ausencia de *H. pylori* predisponía al asma o viceversa, sentado en el avión, con el zumbido de los motores fuera y mi vecino dormido al lado, en ese momento supe que mi hipótesis era correcta.[\[5\]](#) Me sentí como si hubiera hecho una larga ascensión y finalmente, jadeando y empapado en sudor, coronara la cima del pico al que me había propuesto subir. Fue un momento de euforia.

El estudio de Yu mostraba más matices. Toda la asociación inversa se había observado en niños menores de quince años. El efecto era específico para el inicio del asma en la infancia, pero no para su inicio en adultos. Aunque la incidencia del asma ha aumentado desde la Segunda Guerra Mundial, lo ha hecho más pronunciadamente en los niños. El inicio del asma en la infancia

afecta a niños de las ciudades y del campo en todo el mundo desarrollado, pero los de países pobres están en especial expuestos. Existen muchas teorías para explicar esto, y una de las más conocidas es la de que los niños pobres están más expuestos a las cucarachas y otros insectos, que pueden ser importantes desencadenantes del asma. Pero no todos los niños que viven en hogares infestados de cucarachas se vuelven asmáticos, y muchos desarrollan asma donde no hay una sola cucaracha a la vista. Para mí, el misterio no es que alguien se vuelva alérgico y resuelle por haber estado expuesto a las cucarachas. Esta parte la entiendo. El misterio es más bien que después de la exposición, cuando la mayoría de los niños dejan de respirar con dificultad, otros sigan respirando mal.

Los registros de NHANES III también contenían datos sobre la alergia al polen y la rinitis alérgica. Nuevamente encontramos en ellos un efecto inverso; otra vez en los niños, pero no en los adultos, y de nuevo más notable en el caso de las cepas con *cagA*. Este trabajo proporcionó el primer indicio de que la presencia de *H. pylori* en el estómago de un niño podía protegerlo contra la alergia al polen. Al igual que el asma, la alergia al polen se ha vuelto más común en los niños, ya que *H. pylori* ha estado desapareciendo.

NHANES III era un cofre del tesoro (un buen uso del dinero de los impuestos). Yu pudo vincular la presencia o ausencia de *H. pylori* con resultados de pruebas cutáneas de alergia en más de veinticuatro personas. Para cada uno de los seis alérgenos estudiados hubo una asociación inversa entre sensibilidad y presencia de *H. pylori*, y para cuatro de ellos (ambrosía, centeno, cardo y alternaria) las diferencias eran estadísticamente significativas. Como sucedía con el asma y la alergia al polen, las personas con *H. pylori* tenían menos probabilidades de tener reacciones a alérgenos en la piel. Por ser claro, no estoy sugiriendo que haya una relación directa entre *H. pylori* y, digamos, el cardo, sino que al parecer esta bacteria tiene algún

efecto general sobre la inmunidad, es decir, sobre la capacidad de las personas para evitar una respuesta alérgica.

Estos hallazgos adicionales eran muy importantes; mostraban una conexión similar en cada una de las tres enfermedades, diferentes pero relacionadas — asma, alergia al polen y alergias de la piel—, con *H. pylori*. También confirmaban nuestros hallazgos en muestras más grandes. Esto sucedió de nuevo cuando Yu y yo realizamos otro gran estudio que incluía muestras de personas inscritas en NHANES en 1999 analizadas una década después, que arrojó resultados notablemente congruentes. En la investigación científica, un solo estudio rara vez es suficiente para demostrar algo. Siempre es mejor que varios muestren resultados coincidentes.[\[6\]](#)

Empecé a estudiar el asma por su relación con la ERGE. Había seguido la explicación más común, según la cual el reflujo podía causar asma al exponer el esófago inferior al ácido, la bilis y otras sustancias tóxicas que luego podrían ascender por él y penetrar en las vías respiratorias a través de la tráquea. Pero esta teoría no explicaba la incidencia de la alergia al polen y las alergias cutáneas, ya que sus principales focos están lejos del esófago. Habida cuenta de que estas afecciones son todas de naturaleza alérgica, la pregunta obvia era si *H. pylori* influía en la inmunidad. Y luego esta otra: ¿cómo puede un microbio del estómago afectar al estado inmunitario de una persona?

La respuesta que finalmente obtuve se remonta a las observaciones originales de Robin Warren, el patólogo australiano que vinculó *H. pylori* a la gastritis. La gastritis es una gran acumulación (más de lo que se considera normal) de células inflamatorias e inmunitarias en la pared del estómago. Pero ¿qué pared estomacal es normal, la pared moderna sin *H. pylori* y un pequeño número de dichas células (sin gastritis) o la pared más antigua con *H. pylori* y un gran número de esas células (gastritis)?

Al igual que los intestinos, la pared del estómago alberga numerosos tipos

de células implicadas en la inmunidad, entre ellas los leucocitos que combaten las infecciones y otras que regulan la inmunidad. El estómago también tiene las llamadas células dendríticas, con largas ramificaciones que detectan y responden a las bacterias cercanas. Cuando las células dendríticas son activadas por las bacterias o sus productos, dan la señal de alarma a los linfocitos, unos leucocitos que son parte esencial de la policía de nuestro cuerpo.

Los linfocitos refuerzan las defensas de muchas maneras. También cumplen una función de inteligencia; tienen memoria. Todos tenemos un ejército de células con memoria, la mayoría de las cuales recuerdan algún aspecto químico de un acontecer particular, como el componente de una pared bacteriana en una infección pasada. Esa memoria permite a nuestro cuerpo acelerar las respuestas al peligro, para obtener refuerzos contra una amenaza que se recuerda cuando esta reaparece. Cada vez que los niños tienen una amigdalitis estreptocócica, sus cuerpos tienen más memoria de los componentes de la bacteria, y finalmente dejan de tener síntomas cuando vuelven a estar expuestos. Se han vuelto inmunes. Las vacunas y sus dosis de refuerzo aprovechan nuestras funciones de memoria para proporcionar una fuerte inmunidad.

No es de extrañar que la pared del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, esté poblada de células dendríticas que detectan las bacterias y de linfocitos que reaccionan a estas. Estos defensores responden a los microbios regularmente residentes en nosotros y a los invasores no deseados, pero no siempre de la misma manera. Los linfocitos recuerdan a los sospechosos habituales, a los cuales acorralan cuando los detectan, y también a aquellos otros con los que deben ser indulgentes.

La pared del estómago tiene sus propias poblaciones de linfocitos: los linfocitos B, que producen anticuerpos, y los linfocitos T, que orquestan todas

las defensas. Pero, al igual que los músculos de los brazos, con los bíceps que se flexionan y los tríceps que se extienden, las células inmunitarias pueden tener funciones opuestas. Pueden ser activadoras o supresoras. Algunos linfocitos T principalmente aumentan la inflamación, mientras que otros, llamados linfocitos T reguladores, modifican y suprimen las respuestas. Nuestro cuerpo no quiere que con cada incidente menor estalle una guerra a gran escala; eso sería destructivo. Necesita una fuerza policial para regular el ejército, como la policía militar, que mantiene el orden entre las tropas. Esta función la cumplen los reguladores, que, junto con los linfocitos T de tipo activador, viven en la pared del estómago. Parte de las «gastritis» que los patólogos ven en la pared del estómago cuando las personas son colonizadas por *H. pylori* se deben a estas células que reaccionan a la presencia del microorganismo. Hay muchos más linfocitos, y aún más linfocitos T reguladores, en el estómago con *H. pylori* que en el estómago moderno sin *H. pylori*. Y allí hacen su trabajo, regular la inflamación.[\[7\]](#)

La gastritis observada por los patólogos no es del todo mala. Este es un cambio de paradigma. Creo que los linfocitos T reguladores que residen en el estómago nos ayudan a protegernos del asma y los trastornos alérgicos a través de sus funciones supresoras. Los patólogos y los médicos tienen que reconocer que la «inflamación» del estómago es normal. Tiene un coste biológico en forma de úlceras y cáncer gástrico, pero también beneficios que ahora reconocemos.

Un grupo suizo dirigido por la doctora Anne Mueller ha llevado a cabo importantes experimentos con ratones para comprender la relevancia de las respuestas inmunitarias inducidas por *H. pylori*. Su trabajo respalda el papel protector de esta bacteria en el asma. Mueller y sus colegas causaron asma en ratones introduciendo un alérgeno aerosolizado en sus pulmones, y demostraron que, cuando los ratones estaban infectados con *H. pylori*, sus

respuestas al alérgeno se reducían. Tener *H. pylori* vivo en sus estómagos los protegía contra el asma, y tener células muertas de dicha bacteria no les reportaba ningún beneficio. Además, los ratones infectados con *H. pylori* a una edad muy temprana tenían mayor protección que los ratones infectados de adultos. Estos hallazgos son paralelos a los de la epidemiología en humanos. Nosotros demostramos que la máxima protección contra el asma asociada a esta bacteria se consigue en una etapa temprana de la vida.

Experimentos adicionales con ratones que realizó el grupo de Mueller demostraron que *H. pylori* interactúa con las células dendríticas detectoras presentes en la pared estomacal, y hace que programen el sistema inmunitario para producir linfocitos T reguladores. Es una estrategia inteligente por su parte; estos linfocitos suprimen las respuestas inmunitarias cuya acción los eliminaría. Pero también es algo beneficioso para nosotros, porque suprimen las respuestas alérgicas, como Mueller y sus colegas demostraron en ratones.

[\[8\]](#)

Esta teoría, aunque todavía no está demostrada por entero, tiene sentido en términos evolutivos y fisiológicos, y los estudios epidemiológicos, histológicos y experimentales muestran líneas paralelas de evidencia: las poblaciones de células inmunitarias inducidas por *H. pylori* protegen contra el asma. La idea no es, pues, que *H. pylori* tenga algo que ver con las cucarachas o con la ambrosía, sino que su presencia temprana en la vida contribuye a asegurar que, cuando el huésped quede expuesto a estas bacterias, sea capaz de desactivar sus respuestas inmunitarias antes de que las alergias se desmanden. Y esta dinámica podría no limitarse a *H. pylori*; podría haber otros microbios que han desaparecido, y con ellos sus poblaciones de células inmunitarias dependientes. *H. pylori* podría ser el cabecilla, el carnero adalid del rebaño, el actor principal de una gran compañía o la estrella de la obra, o bien el actor de un espectáculo unipersonal. Aún no lo sabemos. Pero estos

viejos artistas están desapareciendo rápidamente, lo cual podría ser suficiente para explicar el incremento de los casos de asma.

Mis ideas sobre *H. pylori* —beneficioso para la salud y el bienestar en los primeros años de vida, pero peligroso para la salud en etapas posteriores— no han sido bien recibidas por muchos de mis colegas. Más bien al contrario. Algunos incluso me han tildado de hereje.

Una gran parte del problema es que *H. pylori* fue descubierto como patógeno y se organizó toda una campaña contra él avisando de lo malo que podía ser para nosotros. Esta oposición refleja en parte la adhesión a un respetado principio científico: demostrar una asociación no es lo mismo que demostrar una causación. Puede que las personas que atracan bancos fumen más que las que hacen una vida más normal, pero eso no significa que fumar las induzca a atracar bancos. También puede haber «causalidad inversa». Atracar bancos es estresante, y puede que los atracadores fumen más para calmar sus nervios.

A pesar de los numerosos estudios de muchos investigadores que han examinado diferentes poblaciones, la prueba directa de la naturaleza dual de *H. pylori* es limitada. Aun así, el grado de escepticismo es desproporcionado respecto a la naturaleza de la prueba. Por ejemplo, nunca se ha demostrado el papel causal de *H. pylori* en las úlceras. Los investigadores han demostrado que su eliminación reduce notablemente el riesgo de recurrencia de las úlceras, lo cual es muy importante desde el punto de vista clínico, pero no incide en la causa original de las úlceras.

Imaginemos que me echo gasolina en las manos y que alguien la prende con una cerilla. Las manos terminan con quemaduras. Entonces aprovechamos para llevar a cabo un estudio sobre un tratamiento con un antibiótico aplicado sobre

mi mano derecha pero no sobre la izquierda, y el resultado es que mi mano derecha se ha curado mejor. ¿Qué concluiríamos? Que es evidente que el antibiótico mejoró el resultado. Si hiciésemos esta prueba con mucha gente, y en general su mano tratada respondiera mejor que la no tratada, la aplicación de ese antibiótico se adoptaría como el tratamiento estándar.

Pero tal ensayo no probaría que las bacterias causaron la quemadura, sino solo que eliminarla mejoró la recuperación. La causa de la quemadura fue la mezcla de la gasolina y el encendedor. Los estudios realizados después del tratamiento de eliminación de *H. pylori* en personas que tuvieron úlcera son como ese ensayo. De hecho, el único estudio que conozco en el que se examinó si la presencia de *H. pylori* podría preceder a las úlceras es el nuestro. Trabajando nuevamente con Abraham Nomura y la población de japoneses-estadounidenses de Hawái, demostramos que tener esta bacteria en la década de 1960 se asociaba a un mayor riesgo de padecer úlcera en los veintiún años siguientes.[\[9\]](#) Así que no estoy en absoluto en contra de la idea de que tenerla puede causarnos importantes perjuicios. Es solo que, como muchos problemas complejos de la biología humana, las especificidades de la causalidad son difíciles de precisar. Aunque la presencia de *H. pylori* es generalmente una condición necesaria para la aparición de las úlceras, está lejos de ser suficiente. En 1998, propuse que las úlceras se deben a cambios en la microecología del estómago, lo que significa cambios en la cantidad de *H. pylori*, en los tipos de cepas, en la variedad de estas y en otros microorganismos presentes y su distribución.[\[10\]](#) Dieciséis años después, la idea todavía parece válida.

Después del trabajo inicial de Warren y Marshall, surgió un grupo de «helicobacteriólogos». Hubo conferencias en todo el mundo, y unos cuantos de nuestro grupo llenaron de sellos sus pasaportes. Cada año, la comunidad europea organiza un taller de *H. pylori* al que asisten gastroenterólogos,

microbiólogos, patólogos y sus estudiantes, cuyo número creció por miles a mediados de la década de 1990. El amplio respaldo de las compañías farmacéuticas, ansiosas por identificarse con el nuevo «movimiento», contribuyó con importantes estímulos y razones a estas reuniones.

En 1996 y 1997, cuando presenté la idea de que podría haber helicobacters «buenos», las reacciones variaron desde la tolerancia divertida hasta el desdén. Recordemos que el único *H. pylori* bueno es el que está muerto. El Premio Nobel concedido a Warren y Marshall en 2005 tampoco benefició a mi causa, aunque el Comité del Nobel fue muy preciso en su notificación, que hacía referencia tanto al descubrimiento de *H. pylori* como a su papel en la úlcera péptica. La gran revolución creada por este descubrimiento fue dar la vuelta al dogma de que las úlceras se deben al estrés y la consiguiente hiperacidez. Ahora, un nuevo dogma —que *H. pylori* debía ser erradicado— se ha atrincherado con la misma firmeza.

Los médicos convencidos de que hacían un bien indiscutible eliminándolo, los pacientes que estaban preocupados por la «infección» y la industria farmacéutica, que estaba feliz de vender sus productos, incluidas terapias supresoras de ácido (uno de los medicamentos más vendidos del mundo), actuaron todos juntos como una apisonadora para aplastar al antiguo microbio. A pesar de que relativamente pocas personas tenían de verdad úlcera, aquel ímpetu no decreció.

Aun así, creo que al final entenderemos que un cambio ecológico de esta magnitud —la desaparición de *H. pylori*— tendrá muchas consecuencias, buenas y malas. A lo largo del tiempo que le he dedicado, mi trabajo con *H. pylori* ha moldeado mis pensamientos y me ha llevado adonde estoy ahora, preocupado por la desaparición de muchos microbios de nuestro ancestral patrimonio bacteriano. ¿Cuántos otros microorganismos han desaparecido o están desapareciendo?

Mis colegas siguen con sus «conferencias de consenso», en gran parte suscritas por compañías farmacéuticas que continúan ofreciendo su escudo protector a todo el que necesite eliminar su *H. pylori*. «Prueba y tratamiento» sigue siendo la práctica de hoy en día. La analogía militar sería «buscar y destruir». La gente de todo el mundo teme la presencia de *H. pylori* en su estómago, y los médicos piensan que están obligados a eliminar ese patógeno. A pesar de publicar nuestros resultados en muchas de las principales revistas, no he conseguido girar el dial clínico.

Sin embargo, mis ideas han resonado en la comunidad, más amplia, de microbiólogos y ecólogos. Debido al papel que mi equipo desempeñó al poner *H. pylori* en el mapa como un patógeno, he sido invitado a muchas reuniones y universidades, y me han propuesto dirigir sociedades académicas. En mis artículos dejé de referirme a él como el germen causante de una infección. En vez de infección, hablo de colonización, pues el microorganismo es uno más entre las innumerables colonias que viven en nuestro cuerpo durante años, en su mayoría felizmente. De eso estoy seguro.

También estoy convencido de que el tiempo está de mi lado, de que la verdad saldrá a la luz y de que aprenderemos a idear tratamientos más personalizados; a decidir quién necesita eliminar su *H. pylori*, quién debe conservarlo y quién recuperarlo. Nos movemos en la dirección correcta, pero la práctica médica actual tiene muchos incentivos contraproducentes y se deja llevar por la inercia, especialmente cuando hay vacas sagradas involucradas.

Más altos

Íbamos por una carretera secundaria, que en el mapa parecía una ruta muy directa a Chichén Itzá, una gran ciudad precolombina construida por los mayas. Era un camino seco y polvoriento, pero no era malo. De vez en cuando veíamos los tejados de las casas a través de los arbustos. Aparte de la carretera, no había muchas muestras de progreso en medio de un paisaje reseco. Sin embargo, Yucatán fue en otros tiempos uno de los centros de una civilización que se mantuvo estable durante siglos y que alojaba a millones de personas. Ahora, no lejos de las ruinas de un gran sitio ceremonial, la tierra era en su mayor parte monte bajo, desolado y monótono.

Pero en aquel camino pude ver dos niños. Al pasar junto a ellos, vimos sus rostros. Eran puros mayas, de cabello negro azabache y rasgos amplios y suaves, del tipo que vemos en los murales y las esculturas de una clásica estela maya. Sin embargo, en ellos había algo que no encajaba. Esos niños, de entre ocho y once años, no estaban para nada delgados. Eran obesos. Habría esperado ver niños obesos en las carreteras de Arkansas, Ohio o Baviera, pero verlos en Yucatán fue para mí una sorpresa.

«También está pasando aquí», le dije a Gloria, que viajaba conmigo. Ella sabía que yo estaba estudiando la obesidad, por lo que mi inquietud era evidente. Me sorprendió lo lejos que se había extendido la epidemia, llegando incluso a zonas remotas de países en desarrollo. Más tarde, cuando conté lo que vi en el camino a uno de mis colegas de la Universidad de Nueva York,

me dijo que él había observado lo mismo en Ghana: «Cuando comencé a trabajar allí hace más de treinta años, el principal problema de los niños era la malnutrición. Ahora es la obesidad».[\[1\]](#)

¿Por qué la gente está engordando en todo el mundo? Por primera vez en la historia de la humanidad, las personas sobrealimentadas superan en número a las malnutridas. A escala mundial, uno de cada tres adultos tiene sobrepeso, y uno de cada diez es obeso. En 2015, la Organización Mundial de la Salud estimó que el número de adultos con sobrepeso ascenderá a 2.300 millones de personas, tanto como el de las poblaciones de China, Europa y Estados Unidos juntas. Niños y adolescentes también pesan más adondequiera que miremos. ¿Es que la gente se alimenta con demasiada comida basura y hace menos ejercicio?

Como médico y científico que estudia la salud humana, este interrogante — ¿por qué la gente engorda cada vez más?— me inquieta y, a la vez, me fascina. Y he encontrado lo que creo que son algunas pistas prometedoras para responderla. Pero, antes de hablar de ellas, quiero afrontar una cuestión relacionada que me condujo de un modo tortuoso a ellas: ¿por qué las nuevas generaciones son cada vez más altas?

La estatura media humana ha ido aumentando en muchos países durante los últimos cien años. Cuando pregunto a la gente por qué razón cree que está sucediendo, la mayoría dice que es debido a una mejor alimentación, y esto es difícil discutirlo. Es cierto que en los países desarrollados comemos más que nuestros antepasados, aunque un asunto completamente diferente es que nuestras dietas sean mejores. El hambre es en gran parte algo del pasado. En ese sentido, está claro que la nutrición ha mejorado, y no estoy subestimando su importancia. Pero siempre he estado muy interesado en la contribución de los microbios a la forma en que los seres humanos se desarrollan.

Unos años antes recordé un estudio que efectuó entre 1964 y 1973 Leonardo

Mata, microbiólogo y experto en salud pública de la Universidad de Costa Rica, sobre la relación entre malnutrición e infección en niños de Santa María Cauqué, una comunidad rural de Guatemala.[2] En aquel entonces, la mortalidad infantil era abrumadoramente elevada en aquel país: alrededor de 96 muertes por cada 1.000 nacimientos en comparación con las 6 muertes por cada 1.000 nacimientos que tienen lugar hoy en día en Estados Unidos. El saneamiento era pobre, y los niños sufrían una letanía de enfermedades diarreicas. Mata y sus colegas encontraron que, cuanto mayor era la frecuencia con que los niños sufrían diarrea, más lento crecían. Cuanta más enfermedad, menor era su estatura. El trabajo de Mata halló coincidencias con un gran conjunto de datos, pero su estudio en particular llamó mi atención porque sus hallazgos eran muy claros.

Muchos creen que el periodo de crecimiento más rápido (también conocido como «el del estirón») es el de la adolescencia, pero no es así. Los años de crecimiento más rápido son los primeros dos años y medio de vida, y es la principal ventana crítica a la estatura que se habrá alcanzado en la edad adulta.[3] Los pediatras experimentados saben que, si la estatura de un niño se duplica a los dos años, se puede estimar con bastante precisión la que alcanzará posteriormente. Estudios con niños adoptados de Asia han demostrado que, si se mudaron a Estados Unidos antes de cumplir tres años, crecieron hasta alcanzar la estatura media de sus nuevos compañeros de juegos. Pero que, si se mudaron más tarde, su estatura se quedó en la media de su país de origen. Los factores que condicionan la estatura hay que buscarlos, pues, en la primera infancia.

Otra observación clave sobre lo que influye en la estatura proviene de los estudios sobre *H. pylori*. Poco después de que se descubrieran estos microbios, los científicos comenzaron a buscar asociaciones entre ellos y todos los aspectos de la salud humana. Por ejemplo, era más probable que las

personas con *H. pylori* en su estómago hubieran sido pobres en su infancia. Además, los adultos que lo tenían eran, de promedio, más bajos que los que no lo tenían. Los estudios se centraron en la idea de que *H. pylori* retrasa el crecimiento, lo cual reforzaba la opinión, entonces corriente, de que dicha bacteria es siempre mala. Esta investigación sugería que los patógenos reducen la estatura de las personas y que, si estas se deshacían de ellos, crecerían más. Para mí tenía sentido.

En la década de 1990 sabíamos que *H. pylori* se adquiría en los primeros años de vida, cuando era plausible suponer que podía determinar una diferencia en la estatura.[\[4\]](#) Y acabó asociado a la pobreza infantil, algo sin duda cierto, ya que la gente más pobre tiende a ser más baja. Pero nadie sabía si *H. pylori* acertaba por sí sola la estatura o si era un marcador para otros microbios, quizá adquiridos por la misma ruta fecal-oral.[\[5\]](#)

Más tarde nos enteramos de que *H. pylori* afecta a la regulación de las hormonas grelina y leptina, ambas producidas en el estómago e implicadas en el almacenamiento y uso de energía.[\[6\]](#) Podemos imaginar que los niños pequeños que crecen con *H. pylori* en su estómago podrían ser metabólicamente diferentes de los que crecen sin él, y que esta variación hormonal podría ralentizar su crecimiento, acortando su estatura. Esta es una hipótesis que requiere soporte experimental, pero algunos de nuestros experimentos más recientes con ratones, que describo a continuación, proporcionan una prueba adicional.

En 2000, cuando regresé a la Universidad de Nueva York, busqué a alguien que me ayudara a investigar la razón por la que la gente es más alta. Albertine Beard, una estudiante de medicina, aceptó el reto, y pronto descubrió una multitud de hechos interesantes. Resulta que los cambios en la estatura a lo largo de las épocas son en cierto modo fáciles de medir; los antropólogos usan esqueletos para estimarla, y los ejércitos han estado midiendo la de sus

soldados durante siglos y conservando registros de esas mediciones.[\[7\]](#)

Albertine descubrió que la historia y la prehistoria de los seres humanos no han sido un camino largo e inexorable hacia una mayor estatura, como todos podríamos pensar. Los restos óseos indican que la estatura aumentó varias veces en la prehistoria y la historia para luego disminuir. Este patrón variaba según las regiones y los periodos de tiempo. Por los registros del ejército de Estados Unidos nos enteramos de que las tropas de George Washington, en el siglo XVIII, eran más altas que los soldados que lucharon en la guerra de Secesión en la década de 1860. ¿Por qué había sido esa generación anterior más alta?

Más reciente es la notable tendencia al aumento de la estatura a finales del siglo XX. La población holandesa, que a principios del siglo XX se contaba entre las de menor estatura de Europa, figura hoy entre las más altas. Las calles de Amsterdam están llenas de jóvenes gigantes, hombres y mujeres. En Asia, la tendencia ha sido aún más llamativa. Cuando estudié en Tokio en 1975, veía desde mis 188 centímetros un mar de cabezas negras cuando viajaba en los abarrotados vagones del metro. Cuando regresé años más tarde, alguna cara sobresalía ocasionalmente de entre la multitud. Y luego más caras. Ahora, casi cuarenta años después, hay muchos jóvenes japoneses altos, y, para hacer las cosas aún más extrañas, su cabello es, gracias a los tintes químicos y la moda, rubio, rojo, púrpura y azul. En China, donde el aumento de estatura se produjo más tarde que en Japón, los varones de seis años eran en 2005 más de 6,5 centímetros más altos que en 1975, y en las niñas hubo un incremento similar (6,2 centímetros). Estos cambios son rapidísimos.

Tales tendencias tienen muchas explicaciones posibles, como una mejor alimentación, pero nosotros teníamos una teoría: los microbios quizá afectaban a la estatura. No es que pensemos que la alimentación sea poco importante, sino que no es suficiente para explicar los patrones temporales y geográficos

observados. Como he dicho en capítulos anteriores, el siglo XIX fue una época en que el saneamiento empeoró por primera vez en los países industrializados, y luego, como resultado de las medidas de salud pública, empezó a mejorar. A principios del siglo XIX, los suministros municipales de agua contenían por lo general una sopa microbiana de patógenos y bacterias amigables o comensales, procedentes unos y otras de la contaminación fecal. Desde finales del siglo XIX en adelante, cuando los suministros de agua fueron filtrados y clorados en muchas partes del mundo, fueron eliminándose los patógenos, y la gente empezó a estar más sana —y a ser más alta—. Hubo menos cólera, y las enfermedades diarreicas fueron más leves. Las vacunas controlaron la difteria, la tosferina y otras importantes infecciones en los niños pequeños.

Sin embargo, también es posible que los cambios observados en la estatura se deban a la pérdida tanto de bacterias amigas como de patógenos. Nuestro conocimiento de los microbios que habitan en nosotros se halla en una etapa temprana, y aún no conocemos la identidad de aquellos que podrían ayudarnos a ser más altos, ni si estos existen; aun así, basándome en nuestro trabajo reciente estoy dispuesto a apostar que los encontraremos.

Esta conexión entre transmisión microbiana y estatura arroja alguna luz sobre la pregunta de por qué los soldados de la guerra de Independencia eran más altos que los de la guerra de Secesión. Las personas que habían crecido en una granja a mediados del siglo XVIII lo hacían relativamente aisladas. Ochenta años después, los que se criaron en la superpoblada y urbanizada América del Norte estaban expuestos a las epidemias infantiles, y era probable que el agua estuviera más contaminada.

En 2002 reflejamos estas ideas, con las pruebas que las sustentaban, en un artículo titulado «La ecología de la estatura: el efecto de la transmisión microbiana en la estatura humana» y publicado en *Perspectives in Biology and Medicine*, una revista muy respetada, pero el artículo recibió muy poca

atención —otro gran bostezo—.

Sin embargo, pensaba ya en una secuela, «La ecología del peso», con muchas ideas paralelas en mi mente. Pero no escribí ese artículo porque encontré mucho más interesante una vía alternativa para entender por qué hemos aumentado de peso. Para comenzar esta historia, tenemos que retroceder al año 1979, cuando fui a trabajar a la división de Enfermedades Entéricas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, donde desempeñaba funciones de vigilancia de la salmonela en Estados Unidos. Mi tarea era rastrearla y estudiarla, así como a otros patógenos bacterianos que afectan al tubo digestivo. Fue entonces cuando yo mismo padecí, como ya he contado, una grave infección por salmonela. En mi caso contraí la infección por comer sandía contaminada, pero lo más común es infectarse con ella por comer alimentos de origen animal contaminados, como carne, huevos, leche y sus derivados.

Recordemos que los animales de granja reciben dosis bajas (subterapéuticas) de antibióticos para promover su crecimiento. En aquel entonces, nadie tenía curiosidad por conocer la razón de que esa manera de promover el crecimiento fuese tan eficaz. Mientras escribía el artículo sobre la estatura, me di cuenta de que en nuestras granjas se estaba efectuando un gran experimento con resultados que respaldaban mis ideas sobre el papel de los microbios en la estatura y el peso.

Si los ganaderos pueden aumentar el crecimiento de sus animales administrándoles antibióticos cuando son jóvenes, ¿qué estamos haciendo con nuestros hijos cuando les damos tantos medicamentos similares? ¿Podría nuestro uso generalizado de los antibióticos para tratar las infecciones de los niños tener efectos análogos?

En las granjas la práctica es deliberada, y los animales reciben dosis bajas de antibióticos con mayor o menor continuidad. Y es obvio que funciona; los

animales ganan peso. A nuestros hijos les damos dosis terapéuticas mucho mayores, pero solo episódicamente, para tratar sus infecciones. Es verdad que esta es una gran diferencia, pero la idea es la misma: la exposición temprana a los antibióticos causa perturbaciones microbianas en una etapa fundamental de la vida, que es cuando los órganos y sistemas se están desarrollando. La idea de que los antibióticos pueden causar un aumento de peso en los niños, de que podrían ser un «eslabón perdido» en la epidemia de obesidad, parecía una posibilidad razonable, pero teníamos que estudiarla para saber si es correcta.

No hay duda de que el uso de antibióticos cambia en lo fundamental el desarrollo de los animales más jóvenes. Cuanto antes comiencen los ganaderos a dar antibióticos a pollos, vacas y cerdos, más alterarán su desarrollo. Lo más significativo es que los ganaderos se han dado cuenta de que casi cualquier antibiótico promueve el crecimiento de su ganado. Todos funcionan, a pesar de las diferencias en cuanto a la clase y la estructura química, la forma de actuar y el espectro de actividad antimicrobiana.

Si, a pesar de sus diferencias, todos funcionan, debe de ser por sus efectos sobre el microbioma en general, no debido a efectos secundarios particulares o a los microbios específicos que atacan. Los antibióticos seguramente afectan a la composición misma de la comunidad microbiana y a las interacciones de esta con sus huéspedes. Deben de afectar a muchos aspectos —si no a todos— del crecimiento y del desarrollo de los sistemas metabólicos durante una etapa crítica.

También fue de gran interés para mí el hecho de que, cuanto antes empezaban los ganaderos a dar antibióticos a sus animales, tanto mayor era el efecto. La explicación más simple es que los antibióticos provocan un cambio en el equilibrio general de nuestros microbios intestinales. Unos se vuelven

más dominantes y otros se reducen. Como sabemos, los microbios evolucionan junto con las especies animales en las que habitan. Ahora, los ganaderos están cambiando deliberadamente las condiciones en las cuales los microbios y sus huéspedes coevolucionaron hasta alcanzar un equilibrio. Como predice el modelo de John Nash, cuando se perturban los equilibrios pueden suceder cosas malas.[\[8\]](#) La idea era simple, pero las implicaciones eran enormes.

Para analizar de qué manera la dosificación subterapéutica con antibióticos afecta al desarrollo, iniciamos una serie de experimentos de laboratorio con ratones. Este ha sido el trabajo más estimulante de mi carrera.

... y más gordos

¿Por qué los antibióticos, además de aumentar el tamaño de los animales, los hacen engordar? El objetivo de nuestro estudio era recrear en el laboratorio el aumento de peso y de tamaño observado en los animales de granja y luego tratar de descubrir el origen de estos efectos. Formé un gran equipo para abordar estas cuestiones, pero varios científicos desempeñaron papeles clave: Ilseung Cho, médico y becario posdoctoral de gastroenterología; Laurie Cox, una estudiante de posgrado cuyo proyecto de tesis doctoral giraba en torno a los modelos de ratones y que a los catorce años había empezado a trabajar con bacterias para la compañía de su padre, que fabricaba productos para laboratorios de bacteriología clínica, y la estudiante de posgrado Yael Nobel. Sin estos inteligentes y dedicados colaboradores, no habría podido contrastar ninguna de mis ideas. Y hubo muchos otros que se unieron a la investigación, desde estudiantes de secundaria y universitarios que trabajan durante el verano hasta estudiantes universitarios que hacían investigaciones independientes y académicos visitantes de todo el mundo.[\[1\]](#)

En 2007, tras una serie de intentos de poner en marcha el modelo, iniciamos nuestra primera serie completa de experimentos sobre las prácticas ganaderas con cuatro tratamientos antibióticos subterapéuticos distintos, añadidos a las botellas de agua de los ratones, que llamamos STAT. Solo examinamos a las hembras, porque no se pelean tanto como los machos, y eso nos facilitaba el trabajo. Los primeros resultados no fueron prometedores; no hubo diferencia

de peso entre los ratones STAT y los de control.

Cuando le dijimos al comité de investigación de Ilseung que los ratones no aumentaban de peso, uno de nuestros expertos preguntó: «¿Qué hay de su composición corporal?». Se refería a las proporciones de grasa, músculo y hueso.^[2] No lo sabíamos. «¿Por qué no les hacéis una AXED y lo descubris?», preguntó.

¿Una AXED? El término se refiere a la absorciometría de rayos X de energía dual, una prueba que se hace a las mujeres para determinar su masa ósea y el riesgo de osteoporosis. Pero la AXED también nos dice cuánta grasa y cuánto músculo hay en el cuerpo.

Esta sugerencia resultó fundamental. Descubrimos que los cuatro grupos de ratones STAT tenían alrededor de un 15 por ciento más de grasa que los de control, una diferencia que no podía atribuirse solo a la casualidad.

Habíamos obtenido nuestra primera prueba de que los antibióticos alteran el metabolismo afectando a la composición corporal. Los ratones STAT fabricaban más grasa teniendo la misma cantidad de músculo magro que los de control. También hicimos un hallazgo inesperado: a las siete semanas de edad, tres después de que empezaran a recibir los antibióticos, los ratones estaban desarrollando los huesos a un ritmo acelerado. Tal desarrollo óseo significaba que se volverían más grandes, más largos y más altos. Pero a las diez semanas todos tenían una masa ósea similar. El efecto sobre el hueso apareció tempranamente solo en los que recibieron antibióticos. En los experimentos posteriores que describo a continuación también encontramos efectos óseos, algunos de ellos de por vida. De nuevo, esto no era específico de un solo antibiótico. Si lo fuera, cualquiera pensaría que es un efecto secundario solo de él, pero estaba presente en todos los antibióticos probados. Este trabajo apoya la idea de que, además de una nutrición mejor y el agua potable, los antibióticos pueden ser parte de la explicación de que la gente sea hoy más

alta que nunca.

Ahora tenemos pruebas de que el STAT modifica el desarrollo temprano, pero entonces no entendíamos de qué manera. ¿Cómo era posible que agregar antibióticos al agua causara estos efectos? ¿Qué hacía que los animales engordaran y formaran sus huesos antes? Sospechábamos que los medicamentos cambiaban la composición de los microbios residentes en el intestino, así que fue el excremento de los ratones lo primero que examinamos. Los gránulos fecales son el producto final de todo lo que sucede en el intestino, y se pueden recoger todos los días. Los gránulos nos proporcionaban material de referencia para hacer comparaciones durante un tiempo en el mismo ratón y entre los que estuvieron o no expuestos a diferentes antibióticos y sometidos a diversas dietas.

También estudiamos el material de una región superior del colon llamada ciego después de sacrificar a los animales. El contenido del ciego era importante para nuestro estudio, porque nos mostraba qué microbios estaban presentes y activos en el organismo no solo después de su eliminación por las heces. Como había que extirparlo quirúrgicamente, podíamos obtenerlo solo una vez tras sacrificar a los ratones. La mayor parte del contenido intestinal de los ratones y de los humanos, ya sea del colon o de las heces, son fibras no digeridas, agua y bacterias; el ADN presente es casi por completo bacteriano. Llevamos a cabo lo que se denomina «prueba universal del ARNr 16S bacteriano» para obtener más información.

Todas las bacterias comparten un gen que codifica el ARNr 16S, que necesitan para fabricar proteínas. Aunque todas tienen genes ARNr 16S, la secuencia exacta de ADN difiere sustancialmente entre las especies bacterianas. La forma presente en *E. coli* difiere de la del estafilococo. Entonces, al usar la técnica universal, seguida de la secuenciación de los productos de ADN, podemos hacer un censo de «lo que hay allí». Es como

compilar un censo de los maestros, abogados, oficiales de policía y escolares que viven en Nueva York o Chicago. En nuestro caso, tratamos de saber cuántos clostridios, bacteroides, estreptococos, etcétera (hasta miles de especies bacterianas distintas) están presentes. Basándonos en los resultados de nuestro censo, podíamos responder a una serie de preguntas importantes.

La primera de ellas era esta: ¿altera el tratamiento STAT la diversidad bacteriana? En otras palabras, ¿son los microbios residentes de los ratones tratados con antibióticos tan diversos como los de los ratones de control? Aunque puede esperarse que ambas muestras tengan muchos maestros, estudiantes y oficiales de policía porque son comunes, ¿habrá también actuarios y afinadores de pianos (profesiones raras) o han desaparecido?

Encontramos que el STAT no tenía efectos detectables en la diversidad bacteriana, posiblemente porque la dosis era baja. El mismo número de «profesiones» estuvieron presentes en las especies expuestas al STAT y en las de control.

Pero ¿qué ocurre en la composición —las proporciones relativas de maestros, oficiales de policía, etcétera— con el STAT? Podemos hacer un censo de lo que hay allí. Por ejemplo, cabía esperar que la distribución de estas profesiones en Nueva York y en Chicago fuera más homogénea en su composición de lo que lo sería la de Delhi o Pekín. Este es un modelo de lo que encontramos en el microbioma intestinal.

Y aquí fue donde las cosas se pusieron interesantes. El STAT cambió la composición de la población microbiana intestinal, y lo mismo observamos cuando examinamos los gránulos fecales y el contenido cecal. Esperábamos que las exposiciones al antibiótico cambiarían la mezcla, pero no sabíamos si dosis muy bajas del STAT tendrían el mismo efecto. Descubrimos que así era.

Pero ¿cambiaron las funciones de las bacterias? La respuesta es que sí. La mayoría de los alimentos que comemos se digieren y se absorben en el

intestino delgado. Los restos que llegan al intestino grueso son en su mayoría indigeribles. Pero aquí nuestras bacterias nos ayudan. Recordemos que ciertos microbios del colon digieren este material y producen los llamados «ácidos grasos de cadena corta» (AGCC), que se absorben en el colon. Estos ácidos grasos representan del 5 al 15 por ciento de las calorías que consumimos todos los días. Si nuestros microbios fuesen más eficientes en la extracción de calorías de esta comida «indigerible», estaríamos mejor alimentados. Y engordaríamos más.

Medimos los niveles de AGCC en contenidos cecales y descubrimos que eran significativamente mayores en los ratones STAT que en los de control. Eso significaba que los primeros estaban obteniendo de sus microbios más calorías en los comienzos de su vida, cuando sus tejidos se estaban desarrollando.

Luego nos concentramos en el hígado, la principal factoría metabólica del cuerpo, que transforma la comida absorbida en el tubo gastrointestinal, incluidos los AGCC, en productos útiles, como proteínas, en fuentes de energía, como azúcares y almidones, y en moléculas de almacenamiento de energía, como la grasa. Comparamos los genes expresados en el hígado de los ratones STAT con los de los ratones de control.

Dimos en el blanco. El hígado de los ratones STAT regulaba genes necesarios para producir y transportar más grasa a la periferia (los depósitos de grasa de los animales gordos). Sabíamos que los ratones STAT acumulaban más grasa, y que esta tenía que venir de algún sitio. Tenía sentido que fuese el hígado. Se halla estratégicamente interpuesto entre el tubo gastrointestinal, donde se adquiere o se genera energía, y el tejido adiposo, donde se almacena la grasa.[\[3\]](#)

En nuestro siguiente experimento, planificado y llevado a cabo por Laurie, examinamos con más detalle lo que sucedía cuando los ratones recibían antibióticos (elegimos la penicilina) muy temprano en su vida. En el experimento de Ilseung, los animales recibieron los medicamentos cuando fueron destetados, aproximadamente veinticuatro días después de nacer; un tiempo equivalente a por lo menos doce meses para un bebé. Laurie dio entonces antibióticos a las madres durante su preñez, por lo que sus microbios, incluidos los de la vagina, se alteraron desde el principio.^[4] Los pequeños ratones iniciaron su vida expuestos a un microbioma alterado, y nosotros continuamos dándoles antibióticos. Como habíamos predicho, los expuestos al nacer crecieron más que los expuestos a los veinticuatro días. Esta acabó siendo nuestra forma estándar de llevar a cabo los experimentos.

Luego Laurie dirigió un experimento que se centró en el momento en que los roedores empezaban a engordar. Los ratones crecen rápidamente desde que nacen. ¿Adquirirían la grasa extra en ese momento o esperarían un tiempo? Los resultados del experimento fueron claros. En los machos encontramos una diferencia con los animales de control a las dieciséis semanas, y en las hembras la grasa apareció a las veinte (la mediana edad para un ratón). Pero, en ambos sexos, una vez que apareció el incremento de grasa persistió durante toda su vida.

Posteriormente, Laurie observó qué especies de bacterias prevalecían en estos ratones jóvenes. A las cuatro semanas dominaban en los animales de control los *Lactobacillus*, las bacterias originarias de la vagina de sus madres. Esto era de esperar porque los animales acababan de dejar la lactancia, un momento en que, tanto en los ratones como en los humanos, dominan los lactobacilos.

Sin embargo, en el grupo STAT la mayoría de los lactobacilos desaparecieron y fueron reemplazados por otros grupos de bacterias. Como

los cambios en la composición corporal fueron detectados pasadas dieciséis semanas y los microbios residentes eran diferentes a las cuatro semanas, pudimos hacer una observación crítica: los cambios en el microbioma precedieron a los cambios en la composición corporal.

Un elegante trabajo que hizo mi amigo y colega de toda la vida Jeff Gordon, de la Universidad de Washington en San Luis, aporta algo más a nuestros hallazgos. Jeff ha sido un gigante en el campo de la ciencia del microbioma. Partiendo de los resultados de sus años de investigación sobre el desarrollo y el funcionamiento del tubo gastrointestinal, el grupo de Jeff estudió ratones a los que se les había eliminado el gen encargado de producir la leptina, la hormona del «aliméntame» que contribuye a regular el apetito y ayuda al cerebro a decidir si almacenar o usar energía. Los ratones con deficiencia de leptina, llamados ratones ob/ob, se vuelven notablemente obesos. Jeff y sus colegas se preguntaron si los microbios residentes en los ratones ob/ob diferían de los de sus compañeros de camada normales. La respuesta fue afirmativa. Cada tipo de ratón tenía diferentes poblaciones de microbios en el intestino.

Luego, Jeff se preguntó si los microbios tenían funciones metabólicas diferentes. Transfirió los contenidos intestinales de los obesos ob/ob y de los normales a ratones libres de gérmenes. Estos tienen unas paredes intestinales más finas, con menos células, y no ganan tanto peso. Pero ¿cómo crecen cuando se «convencionalizan» y recuperan los microbios?[5] El hallazgo de Jeff, que fue noticia en todo el mundo, fue que los microbios residentes tomados de ratones obesos hicieron que los ratones receptores acumularan grasa de un modo acelerado en comparación con los que recibieron microbios del ratón donante de peso normal.[6]

Pero aquí hay algo que considerar: los ratones de los experimentos de Jeff tenían un defecto genético que los hacía obesos desde el principio. Esa era la

causa de su obesidad; el cambio en las poblaciones microbianas era secundario. Aunque su equipo había caracterizado maravillosamente a la obesidad como una consecuencia de la presencia de los microbios y sus funciones, no pensé que estuviera incidiendo en la causa originaria de aquella. Además, los ratones libres de gérmenes, que constituyen un elegante sistema para probar hipótesis específicas acerca de la inmunidad y el metabolismo, son por completo artificiales. Aunque no existen ratones ni humanos naturales libres de gérmenes, podemos aprender mucho sobre los principios fundamentales de las interacciones entre microbios y huéspedes.

Mi opinión era que las perturbaciones inducidas por antibióticos en los microbios residentes en los primeros años de vida de individuos relativamente normales podrían ser los principales procesos que cambian el metabolismo del huésped. (Transcurrieron dos años hasta que tuvimos las pruebas definitivas.)

A continuación, nos preguntamos qué sucedería si combináramos el STAT con una dieta de alto contenido en grasa. Todos sabemos que las dietas de los niños se han enriquecido mucho en las últimas décadas, ya sea en bebidas azucaradas o en alimentos de elevado contenido graso. Están consumiendo más calorías por término medio que los niños de hace una o dos generaciones. Sabemos que los ratones engordan con una dieta alta en calorías, pero ¿aumentaría o disminuiría el STAT esta tendencia o sería neutral en este aspecto?

Laurie llamó a este experimento FatSTAT, y de nuevo los resultados fueron muy interesantes. Como esperábamos, los ratones con una dieta alta en grasas se hicieron más grandes que los animales con una alimentación normal. Pero la adición de antibióticos marcó una diferencia significativa; habíamos imitado la manera de criar al ganado de los ganaderos modernos. Los machos que recibieron esa combinación (dieta grasa y antibiótico) eran aproximadamente

un 10 por ciento más grandes, y habían ganado tanto tejido muscular como grasa. Pero las diferencias más llamativas estaban en la cantidad de grasa corporal; con dicha combinación, los machos tenían alrededor de un 25 por ciento más, pero las hembras un asombroso ciento por ciento más. Estas ganaron con la dieta alta en grasas alrededor de cinco gramos de grasa, mientras que las de la dieta de grasas más antibióticos ganaron diez gramos. Duplicaron la grasa corporal, y esto es mucho si tenemos en cuenta que su peso total se situaba entre los veinte y los treinta gramos.

Así pues, los antibióticos tuvieron un efecto y la dieta alta en grasas también, pero juntos eran más que aditivos; eran sinérgicos. Para las hembras, la exposición a antibióticos fue el interruptor que convirtió mayor número de esas calorías extra en grasas, mientras que en los machos incrementó tanto el músculo como la grasa. Todavía no conocemos la razón de estas diferencias sexuales, pero las observaciones son congruentes con la idea de que solo la dieta moderna alta en calorías es insuficiente para explicar la epidemia de obesidad y de que los antibióticos podrían contribuir a ella.

Nos hicimos otra pregunta sencilla que el comité de tesis de Laurie nos sugirió. Hasta ese momento, estábamos manteniendo en STAT a los animales durante toda su vida. ¿Serían suficientes unas semanas de tratamiento con antibióticos para que el aumento de peso persistiera? Esta era una pregunta importante para el futuro de nuestros hijos. Si el incremento de peso se produce solo después de un tratamiento largo, puede que no sea relevante para ellos. Muy pocos reciben antibióticos toda la vida. Sin embargo, si las exposiciones breves causan el problema, esta podría ser una manera de explicar nuestra epidemia actual. La mayoría de los niños reciben tratamientos relativamente breves con antibióticos para sus infecciones de oídos y respiratorias, sobre todo a edades tempranas.

En marzo de 2011, Laurie comenzó los experimentos DuraSTAT, así

denominados porque estábamos midiendo la duración de una breve exposición a antibióticos para que produzca un efecto. Dividió los ratones en cuatro grupos: sin antibióticos, que sería el grupo de control; STAT durante solo cuatro semanas y luego parar; STAT durante ocho semanas y luego parar, y STAT durante todo el tiempo que duraría el experimento. Todos estos ratones recibieron a las seis semanas una dieta con un elevado contenido de grasa para detectar cualquier diferencia. Laurie se centró en las hembras por los resultados de nuestro estudio FatSTAT.

Tal como esperábamos, los ratones que recibieron continuamente antibióticos durante todo el experimento ganaron peso en comparación con los de control. Pero los efectos de los antibióticos recibidos durante cuatro y ocho semanas fueron los mismos que los de los administrados durante veintiocho semanas. Los ratones que recibieron penicilina ganaron entre un 10 y un 15 por ciento más de peso total y acumularon entre un 30 y un 60 por ciento más de grasa comparados con los ratones de control sin antibióticos. En otras palabras, la exposición temprana al STAT fue suficiente para un efecto de por vida; el desarrollo de los ratones cambió. Aunque los resultados de DuraSTAT no eran idénticos a los de FatSTAT, tampoco lo eran las condiciones experimentales, así que las investigaciones no son directamente equiparables; las comparaciones relevantes se encuentran dentro de cada experimento. Este es un problema importante en la ciencia, ya que muchos investigadores se han extraviado al comparar los efectos en un experimento con los de otro diferente; las condiciones cambian de formas que a menudo no se miden. Con todo, para nosotros las tendencias eran del todo iguales; el STAT en la primera etapa de la vida cambiaba para siempre el desarrollo de estos ratones.

A continuación, decidimos estudiar el microbioma en sí. Laurie había ido recolectando minuciosamente los pequeños gránulos fecales, a menudo una vez al día, de cada ratón. Tenía miles de pequeños tubos de ensayo de plástico en

cajas blancas con un gránulo en cada uno y cien tubos por caja. Aunque harían falta unos dieciocho mil gránulos para alcanzar el medio kilo, valían más que su peso en oro por los secretos que guardaban.

Laurie secuenció cientos de especímenes para determinar sus composiciones de ADN y conocer la estructura de sus comunidades microbianas (digamos, una vez más, evaluando la proporción de maestros respecto a la de oficiales de policía, pero ahora con mucho más detalle), incluidos los asesores fiscales, los taxistas y los taxidermistas.

Primero examinó las muestras de ratones recién destetados, de tres semanas, que habían recibido penicilina y las comparó con las de los ratones de control, que no recibieron el antibiótico. Aunque las estructuras de las comunidades microbianas de los dos grupos mostraban coincidencias, eran sin duda diferentes. Esto era exactamente lo que esperábamos: los antibióticos afectan a la estructura de la comunidad microbiana en el tubo gastrointestinal.

Luego observamos gránulos obtenidos a las ocho semanas de estudio. Ahora había en esencia tres grupos de ratones: los de control, los que seguían recibiendo antibióticos y los que dejaron de recibirlos a las cuatro semanas y bebieron agua sin añadidos durante las siguientes cuatro semanas. Como esperábamos, las estructuras de la comunidad microbiana en el grupo de control y en los ratones que recibían antibióticos continuamente eran aún más diferentes de lo que lo eran a las tres semanas. Los antibióticos actuaban. Pero las de los ratones que habían dejado de recibir antibióticos se parecían ahora a las de los ratones de control; casi coincidían. Esto significaba que los principales efectos tras cuatro semanas de antibióticos en la estructura de la comunidad eran transitorios, algo que estaba muy claro. Sin embargo, recordemos que estos ratones engordaron tanto como los otros, lo cual indica que una breve exposición a antibióticos en una etapa inicial de la vida, que causa una perturbación temprana en los microbios residentes, puede producir

un efecto de por vida. Y que esa perturbación no tiene por qué ser permanente.

Este es un hallazgo clave. Creo que es el paradigma de lo que les está sucediendo a nuestros niños. Una perturbación en los microbios de los ratones durante esta edad crítica es suficiente para cambiar el curso de su desarrollo. Este fue el experimento que me demostró que los antibióticos son capaces de alterarlo. Y, por supuesto, el desarrollo es multidimensional: es metabólico, como lo estudiamos en los ratones, pero también es inmunológico y cognitivo. A medida que los bebés crecen, mientras duermen y sueñan, el contexto de su posterior desarrollo se va formando en asociación con sus antiguos microbios. Incluso las perturbaciones transitorias en ese momento crítico pueden marcar una gran diferencia.[\[7\]](#)

Pero somos científicos y tenemos que seguir ampliando la historia, aprendiendo de los detalles y buscando los mecanismos. Tenemos que responder a una pregunta que parece sencilla: ¿cómo funciona? Es decir, ¿qué es importante en la exposición a los antibióticos? ¿Se trata solo de sus efectos sobre los microbios, o es que la penicilina produjo otros en el organismo, interactuando directamente con los tejidos del ratón al margen de los efectos sobre los microbios? Al igual que con muchos experimentos anteriores, incluidos los dirigidos por Jeff Gordon, intentamos responder a la pregunta transfiriendo microbios entre ratones.

Recordemos nuestra pregunta anterior: ¿fue el aumento de peso un efecto directo de los antibióticos o el resultado del modo en que estos afectaron a los microbios residentes? Supusimos que eran los microbios, pero la presunción no prueba nada. Para averiguarlo necesitábamos transferir el STAT o los microbios de control a una situación neutral y luego observar si había diferencias en los receptores. Al igual que Jeff, elegimos estudiar los efectos en ratones libres de gérmenes.

Adquirimos quince hembras libres de gérmenes, que a finales de agosto de

2011 llegaron en tres burbujas de plástico, cinco por burbuja, recién destetadas a la edad de tres semanas. La compañía nos dijo que podríamos mantenerlas en ellas hasta setenta y dos horas, tiempo suficiente para comenzar nuestro experimento. Lo llamamos TransSTAT porque íbamos a transferir la microbiota afectada por el STAT a otros ratones.

Laurie eligió seis de dieciocho semanas de su experimento DuraSTAT: tres de control y tres que recibían continuamente antibióticos. Recogió los contenidos cecales de cada ratón y los dividió en dos grupos, uno con los de los ratones de control y otro con los de los ratones STAT. Dada su amplia experiencia bacteriológica, Laurie tomó medidas especiales para preservar la viabilidad de los microbios, algunos de los cuales son tan sensibles al oxígeno que hasta una breve exposición al aire los mata. Entonces introdujo la materia cecal en el estómago de cada ratón libre de gérmenes. Siete recibieron contenidos cecales de los ratones de control y ocho, de los ratones STAT. La introducción de contenidos cecales en un estómago podrá parecer algo particularmente desagradable, pero los ratones son coprófagos; comen con regularidad sus propias heces y las de ratones con los que conviven.

Nuestros roedores dejaban entonces de estar libres de gérmenes. Habían sido «convencionalizados», y podían pasar a la siguiente fase de su vida con sus propios microbios residentes. Los seguimos durante cinco semanas, obteniendo con frecuencia muestras fecales y haciendo mediciones, incluidas las DEXA, cuatro veces en cada ratón. Ninguno de ellos recibió antibióticos. Todos se criaron de manera idéntica, y solo diferían en cuanto a los microbios recibidos.

Como era de esperar, todos los ratones ganaron peso, ya que todavía estaban creciendo. Sin embargo, los que recibieron los microbios STAT ganaron más peso y tenían más grasa que los que recibieron los microbios de control. Y los efectos no fueron menores. Los receptores del STAT ganaron

alrededor del 10 por ciento más de peso y aproximadamente un 40 por ciento más de grasa que los receptores de control.

Con este experimento, Laurie demostró que los cambios en el desarrollo inducidos por el STAT eran transferibles solo a través de microbios alterados.

El experimento STAT nos mostró lo que sucede en las granjas, pero me interesa sobre todo lo que les sucede a los niños. Cuando reciben antibióticos, la dosis rara vez es continua. Más bien, como se ha mencionado con anterioridad, reciben tratamientos cortos, por lo general de cinco a diez días de duración, dependiendo del problema (infección de oído, bronquitis, anginas) y del médico.

Deseaba ver si los tratamientos cortos de antibióticos tendrían algún efecto sobre el aumento de peso y la cantidad de grasa. Así nació el nuevo modelo, al que llamamos PAT, sigla de «pulsed antibiotic treatment» («tratamiento antibiótico en dosis»). En lugar de dosis bajas, los ratones recibieron los antibióticos como en el caso de los niños, dosis terapéuticas completas durante unos pocos días en varias tomas.

Elegimos la amoxicilina y la tilosina, que juntas representan más del 80 por ciento de los antibióticos prescritos a los niños estadounidenses.[\[8\]](#) Luego seleccionamos cuatro grupos de ratones: el grupo de control, que no recibió antibióticos, un grupo que recibió amoxicilina en tres dosis, otro que recibió tilosina también en tres veces y —pensando que podría haber un efecto aditivo— un grupo mixto que alternaba tilosina-amoxicilina-tilosina en sus tres dosis.

Para administrar los antibióticos a los pequeños ratones lo antes posible, Yael crió hembras adultas y puso antibióticos (con excepción de las de control) en el agua que bebían diez días después del parto. Supusimos que, una vez que entraran en el torrente sanguíneo, pasarían a la leche y, por lo tanto,

afectarían a los microbios de sus crías; una suposición que resultó ser correcta.

La primera exposición al PAT se produjo cuando las crías tenían entre diez y catorce días. A los veintiocho, cuando ya habían sido destetadas, y de nuevo a los treinta y siete, recibieron dosis de tres días a través del agua que bebían. A los cuarenta y un días reemplazamos la dieta de todos los ratones por otra alta en grasas, con la cual pudimos aumentar las diferencias inducidas por los antibióticos. Todos los ratones que estudiamos eran hembras, ya que en este grupo la cría era más regular que con los machos.

A los veintiocho días, el crecimiento de todos los ratones PAT era significativamente más rápido que el de los de control. Realizamos análisis sobre la grasa, los huesos y los músculos durante los siguientes ciento cincuenta días de vida, al cabo de los cuales los ratones eran ya de mediana edad o empezaban a envejecer. Los ratones PAT poseían mayor masa muscular que los de control, pero no había mucha diferencia en la masa grasa. Con los huesos pasó algo totalmente distinto. Los ratones PAT a los que administramos amoxicilina experimentaron un aumento de la superficie ósea y del contenido mineral durante todo el ensayo. Puede que el efecto fuese permanente por haber recibido tan pronto los antibióticos. Y, como la amoxicilina es el que se prescribe con más frecuencia en la infancia, me queda preguntarme si este antibiótico es el que más promueve los recientes incrementos de la estatura de las personas.[\[9\]](#)

Yael había recogido más de tres mil gránulos fecales de los ratones y sabía de cuál procedía cada muestra, en qué día la recogió y qué tratamiento recibía el animal. Con la ayuda de algunos colegas de la Universidad de Washington en San Luis, echamos un vistazo a su ADN.[\[10\]](#) Queríamos saber cómo habían afectado nuestros tratamientos a la diversidad microbiana intestinal de cada animal.

Encontramos que las madres tenían un promedio de ochocientas especies en sus gránulos fecales. Después de una dosis, las crías del grupo de control eran como sus madres. Las del grupo que recibió amoxicilina tenían alrededor de setecientas especies. Pero las del grupo que recibió la tilosina y la mezcla tenían solo doscientas especies. En otras palabras, el único tratamiento con antibióticos había causado la reducción o desaparición de alrededor de dos tercios de las bacterias habituales en sus heces. Observamos un efecto similar con la amoxicilina, pero mucho más ligero.

Cuando los tres tratamientos concluyeron, nos preguntamos si se recuperaría la riqueza y biodiversidad de las especies bacterianas. Esto ocurrió en buena medida tras el tratamiento con amoxicilina, que es un antibiótico relativamente suave, pero en los ratones que habían recibido la tilosina, la diversidad nunca volvió a la normalidad, incluso meses después de la última dosis. La tilosina transmitida por la madre había reducido o borrado para siempre una parte de los microorganismos.[\[11\]](#)

También medimos la denominada «uniformidad de la diversidad microbiana». Si es alta, significa que la mayoría de las especies se encuentran en número más o menos equivalente. Si es baja, solo una o unas pocas especies dominan. En una sociedad humana podríamos comparar los tiempos de paz, en que muchas profesiones diferentes están bien representadas, con los tiempos de guerra, cuando hay un gran incremento del número de soldados y las correspondientes disminuciones de los demás grupos profesionales. En la guerra, la estructura profesional de la sociedad cambia notablemente. El tratamiento con tilosina nos dio el equivalente al tiempo de guerra con su baja uniformidad. El PAT estaba provocando cambios permanentes en la estructura de la comunidad microbiana en una etapa temprana de la vida, justo cuando los ratones se estaban desarrollando.

Tomados en conjunto, nuestros experimentos STAT y PAT construyeron un potente argumento a favor de la tesis de que los antibióticos administrados a una edad temprana cambian el desarrollo de los ratones por sus efectos sobre los microbios residentes. Pero los ratones no son humanos. Queríamos saber si alguien estaba tratando de relacionar la obesidad con el uso de antibióticos en niños pequeños. A pesar de la profusión de estudios publicados sobre la obesidad infantil —con investigaciones sobre el peso al nacer, el tiempo dedicado a ver la televisión, la cantidad de ejercicio, detalles exactos sobre las dietas— y de algunos grandes trabajos en curso,[\[12\]](#) nadie se había preguntado, que supiéramos, por el efecto de los antibióticos.

Entonces, dos de mis colegas, los doctores Leo Trasande y Jan Blustein, se enteraron de que en Gran Bretaña existía el Estudio Longitudinal de Padres e Hijos (ALSPAC, por sus siglas en inglés).[\[13\]](#) A partir de 1991 fueron reclutadas más de 14.500 embarazadas en el distrito sanitario de Avon para un estudio. Sus hijos, inscritos al nacer, formaron una cohorte que sería estudiada durante los siguientes quince años. Estábamos interesados sobre todo en los niños que padecían sobrepeso u obesidad.

Por suerte para nosotros, había exactamente una pregunta en el cuestionario que cada progenitor debía responder con regularidad. Como parte de una encuesta sobre los medicamentos a los que estaban expuestos los niños, se les preguntó: «¿Recibió su hijo algún antibiótico en el periodo anterior?». Esta pregunta se formuló cuando los niños tenían seis, quince y veinticuatro meses de edad.

Casi un tercio habían recibido antibióticos en los primeros seis meses de vida. A los dos años, tres cuartos habían sido tratados. ¿Supusieron los antibióticos alguna diferencia? Los cálculos eran complejos, y un estadístico excelente como Leo se encargó de llevarlos a cabo. Leo tuvo que examinar los

efectos de los antibióticos mientras se controlaban factores tales como el peso inicial del recién nacido y el peso de la madre, y si había sido alimentado con leche materna o con biberón y por cuánto tiempo.

He aquí el resultado: los niños que recibieron antibióticos en los primeros seis meses de vida engordaron. No nos sorprendimos; cuanto más tempranamente, mayor es el efecto en los animales de granja. Laurie había demostrado que la dosificación en las primeras etapas de la vida era más importante en los ratones, y que si tuviéramos que adivinar qué periodo es el más importante para el desarrollo infantil, sería el de los primeros meses de vida.

Así, en las granjas, en nuestros experimentos con ratones y en un estudio epidemiológico con niños había pruebas consistentes de que la exposición temprana a los antibióticos puede alterar el desarrollo y dar lugar a un mayor tamaño y más grasa. Estamos probando más variaciones en ratones, pero el argumento sigue siendo el mismo a medida que averiguamos más y más detalles de la trama y los personajes.

Después del primer estudio epidemiológico, Jan y Leo se sirvieron del ALSPAC para investigar los métodos empleados en los partos. Utilizando análisis estadísticos paralelos, descubrieron que los partos por cesárea también se hallan más asociados a la obesidad. Este era uno de varios estudios realizados con niños estadounidenses, canadienses, brasileños y ahora ingleses, publicados entre 2011 y 2013 y que abordaban la misma cuestión. Hubo diferencias en el diseño y en los hallazgos entre todos los estudios (por ejemplo, encontramos que casi todos los efectos se produjeron cuando la madre tenía ya sobrepeso). Sin embargo, aunque en cada una de las poblaciones estudiadas el parto por cesárea se asoció a peores resultados, los

demás factores (algo desconcertante) también podrían contribuir al riesgo.[\[14\]](#) Nadie había estudiado nunca la conexión entre las cesáreas y la obesidad infantil. Tal vez el consentimiento informado que una mujer firma antes de someterse a una cesárea diga en el futuro: «A causa de este procedimiento, su hijo tiene un riesgo mayor de padecer obesidad, enfermedad celíaca, asma, alergias...».

Enumero aquí estos otros padecimientos porque estudios convincentes han demostrado que existe una relación entre la cesárea y estas plagas modernas. [\[15\]](#) Ahora que sabemos cómo afectan las intervenciones médicas al desarrollo y que podrían causar estas enfermedades, tal vez podamos encontrar maneras de prevenirlas y tratarlas. Pero antes vamos a examinarlas con más atención.

A vueltas con las plagas modernas

En 1974, cuando Kathy tenía trece años, tuvo que someterse a un examen físico de rutina antes de ir al campamento de verano. Yo conocía bien a su familia. Ella estaba tan llena de energía que nadie esperaba lo que iba a pasar. El doctor llamó a su madre para informarle de que la orina de Kathy contenía azúcar. «Tiene diabetes —dijo—. Parece leve, pero tendrá que vigilarla con mucha atención.» El abuelo de Kathy la había desarrollado en la cuarentena, y murió a los cincuenta y pocos años. Aquello fue una conmoción que aún perduraba.

Al principio Kathy tuvo suerte. Muchos niños diagnosticados de diabetes acaban muy enfermos. Pierden peso con rapidez, mojan la cama, están siempre sedientos y se sienten muy agotados. Pero Kathy no tenía tales síntomas. Era una niña atlética y sana, de fino cabello castaño, ojos oscuros y con gafas; una niña de lo más normal. Durante el primer año, fue capaz de controlar la diabetes cuidando su dieta. Pero era una adolescente, y le amargaban las restricciones que de repente le impusieron. Se rebeló y se puso a tomar helados con sus amigos después de las clases, ignorando deliberadamente las instrucciones de su enfermera.

Un año más tarde, el azúcar en la sangre de Kathy aumentó a niveles peligrosos, y hubo que inyectarle insulina todos los días. Fue entonces cuando supo que odiaría su enfermedad para siempre. No era justo que no pudiera comer lo que quisiera. No había derecho a que tuviera que vivir su vida de una

manera diferente. Pronto desatendió las advertencias de mantener su enfermedad bajo un «estricto control». Kathy necesitaba insulina dos veces al día. Hubo momentos en que tuvo que ser hospitalizada porque su nivel de azúcar en la sangre había descendido demasiado.

A pesar de los altibajos, Kathy vivió la vida plenamente, mostrando gran coraje, fuerza de voluntad y un espíritu generoso. Terminó sus estudios en la universidad, trabajó como asistente social, se casó y tuvo una hija cuando contaba veinticinco años. La diabetes complicó su embarazo. Probó una bomba de insulina, pero no le funcionó, y nunca lo intentó de nuevo. Después de dar a luz, sus niveles de azúcar se estabilizaron por un tiempo, pero la montaña rusa de la lucha por controlar el azúcar en la sangre volvió a ponerse en movimiento. Kathy continuó dándose atracones ocasionales de alimentos prohibidos. No hacía ejercicio. Jugaba con sus niveles de insulina.

Con los años, la diabetes le pasó factura. Kathy perdió la sensibilidad en los pies, y los tendones de las manos empezaron a contraerse, retorciéndole los dedos. Cuando tenía treinta y cinco años, su hija, de nueve, también tuvo síntomas de diabetes, y empezó con las inyecciones de insulina. Los médicos atribuyeron la enfermedad a una predisposición genética, lo cual hizo que Kathy se sintiera terriblemente culpable.

Sin embargo, perseveró. Bien entrada en la cuarentena, era una mujer muy independiente. Se divorció, se volvió a casar, adoptó un niño e hizo la vida que quiso sin atender a su enfermedad. Pero sus riñones empezaron a fallar. La pusieron en lista de espera para un trasplante de riñón. Sufrió un ataque cardíaco a los cuarenta y seis años. Su diabetes se volvió aún más difícil de controlar, con muchos episodios de hipoglucemia. Adelgazó mucho. Un día de 2011 se sintió aturdida. Luego entró en coma, y una semana después murió. No llegó a cumplir los cincuenta años.

La diabetes de tipo 1 o juvenil es una enfermedad autoinmune en la que

ciertos tipos de linfocitos T —células del sistema inmunitario que reconocen proteínas extrañas llamadas antígenos— se vuelven contra las proteínas del propio organismo. En este caso, los linfocitos T atacan al páncreas y destruyen las células de los islotes que producen la insulina. La enfermedad puede declararse a cualquier edad, pero se diagnostica con mayor frecuencia entre la primera infancia y finales de la treintena. (En cambio, la aparición en adultos, o diabetes de tipo 2, es una patología en la que las células del organismo no responden adecuadamente a la insulina. Se asocia a la obesidad y tiende a aparecer más tarde.)

La insulina es la clave que permite a la principal forma de azúcar que circula en la sangre, que es la glucosa, entrar en las células de todo el organismo para nutrirlas. Cuando las células de los islotes quedaron destruidas en Kathy, la producción de insulina cesó. Sin esta, sus tejidos estaban hambrientos, aunque su torrente sanguíneo estuviera lleno de glucosa. El azúcar no podía penetrar en sus células, y como sus riñones no podían filtrar el exceso de azúcar, lo excretaba por la orina tan a menudo que le causaba una deshidratación. De hecho, estaba deshaciéndose, a través de la orina, de las calorías que su cuerpo no podía absorber.

Una vez que Kathy comenzó a administrarse inyecciones de insulina, pudo mantener el azúcar en la sangre en un rango más normal. Pero el peligro acechaba constantemente. Si recibía demasiada insulina, su nivel de azúcar en la sangre podía descender peligrosamente. Podía estar temblorosa y sudorosa, e incluso desmayarse. Y cuando los niveles se mantenían elevados durante mucho tiempo, el corazón, los vasos sanguíneos, los nervios, la piel y los riñones sufrían daños.

No estoy contando esta historia para convencer a nadie de que la diabetes es una enfermedad terrible (que lo es), sino para hacer sonar la alarma por el repentino aumento de casos, hasta adquirir proporciones epidémicas. En la

actualidad, la tasa de diabetes de tipo 1 se duplica cada veinte años en todo el mundo desarrollado; además, los niños están sufriendo la enfermedad a edades más tempranas. Cuando Kathy fue diagnosticada, la edad promedio de aparición rondaba los nueve años. Esto significa que, a dicha edad, todas las células productoras de insulina del páncreas del paciente ya han desaparecido, lo cual indica que el proceso comenzó años antes. Pero, ahora, la edad promedio del inicio de la diabetes está en los seis años, y algunos niños la desarrollan cuando solo tienen dos o tres. Es decir, las células de sus islotes están desapareciendo antes de cumplir los dos años.[\[1\]](#)

Por supuesto, hay muchas hipótesis para explicar este incremento. Aunque se conocen varios genes que predisponen a los niños a la enfermedad, genes que pudieron haber sido transmitidos por el abuelo de Kathy (a veces se saltan generaciones enteras), la investigación más reciente se ha centrado en los factores ambientales que podrían activarlos. Entre ellos figuran nuestra vieja amiga la hipótesis de la higiene, ciertos virus, la falta de vitamina D y los anticuerpos resultantes de tomar leche de vaca.

Mientras estudiaba al respecto, encontré otros marcadores de riesgo de padecer la enfermedad. Es más probable que la diabetes juvenil se desarrolle en niños nacidos por cesárea, en varones altos y en niños que aumentan de peso más rápidamente en el primer año de vida.[\[2\]](#) Cada una de estas observaciones me indicaba que esta perturbación tan temprana de nuestros microbios residentes podría ser un factor coadyuvante.

En marzo de 2011, en una convocatoria del Proyecto Microbioma Humano, conocí a Jessica Dunne, una organizadora muy activa de programas de la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), que me invitó a dar una charla en la sede de la organización en Nueva York. Me había oído hablar de nuestro trabajo sobre los antibióticos y la obesidad, y tenía curiosidad por conocer nuestras ideas sobre la diabetes.

Tuve suerte, porque entonces había empezado a trabajar con Alexandra Livanos, una estudiante de medicina de la Universidad de Nueva York que estaba interesada en los efectos de la inflamación pancreática sobre el microbioma. Sugerí a Ali que trasladase el foco de su proyecto desde el páncreas en general a la diabetes de tipo 1 en particular. No fue un gran cambio en el objetivo —todavía estábamos estudiando el daño al páncreas—, pero sí en relación con lo que buscábamos y el modo en que lo enfocaríamos.

En julio, Ali había empezado a estudiar los efectos de los antibióticos en la vida temprana de una raza de ratón (el ratón NOD), que desarrolla espontáneamente una enfermedad que se parece mucho a la diabetes de tipo 1 en humanos.[\[3\]](#) Teníamos una hipótesis en mente. Los estudios demostraban que varios tratamientos retrasaban la diabetes, pero ¿había algo que la acelerase? Nuestra idea era que los antibióticos podían acelerar la aparición y la gravedad de la enfermedad.

Mientras tanto, en la solicitud de una subvención de la fundación para el estudio de la diabetes, propuse que estudiáramos ratones diabéticos sometidos a un régimen subterapéutico (STAT) o a dosis terapéuticas repetidas de antibióticos (PAT). Afortunadamente nos financiaron, pero solo obtuvimos la mitad de lo solicitado. La fundación, limitada en sus fondos, nos dijo que deberíamos centrarnos en el STAT en lugar del PAT, porque nuestros datos preliminares sobre la obesidad parecían más prometedores. Por suerte, tenía en reserva algún dinero para investigaciones que nos permitió llevar a cabo ambos experimentos.[\[4\]](#)

El trabajo está en curso mientras escribo esto, pero Ali ya ha presentado algunos de sus resultados preliminares en congresos científicos. Sus estudios demuestran que la enfermedad aparece con mayor rapidez después del PAT, pero hasta ahora el efecto se aprecia solo en los machos. Incluso antes de que se desarrollara la diabetes, el páncreas de los ratones expuestos a antibióticos

tenía un aspecto terrible, con feroces células inmunitarias e inflamatorias que destruyen los islotes productores de la insulina. Ali también descubrió que los antibióticos alteran las células inmunitarias intestinales, antes también de la aparición de la diabetes. Esto es una prueba de que una interacción anormal en el intestino precede a la destrucción en el páncreas. Hace muy poco, Ali demostró que el PAT altera significativamente la composición de los microbios residentes mucho antes de que los ratones desarrollen la diabetes temprana, y que ciertos microorganismos desempeñan un papel protector en potencia. Cabe destacar que todos los efectos del PAT fueron más fuertes que los de STAT, por lo que habíamos tomado la decisión correcta al unir ambas vías de investigación.

Así, la diabetes juvenil es otra enfermedad en la que la exposición temprana a los antibióticos podría estar desempeñando un papel causal, o al menos estar acelerándola. Claro que los ratones no son humanos, pero estos primeros hallazgos son congruentes con nuestra idea del riesgo que conlleva perturbar la microbiota en las primeras etapas de vida, en este caso mientras se desarrolla el sistema inmunitario. Estamos llevando a cabo experimentos que nos permitan comprender mejor los mecanismos que intervienen en la enfermedad, y nos hemos asociado con investigadores de Massachusetts, Florida, Carolina del Norte y Suecia para ampliar nuestras indagaciones. En cualquier caso, hasta ahora los ratones nos dan pruebas —al menos los machos— de que la exposición a los antibióticos en la vida temprana está aumentando y agravando el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 1, tanto por el número de individuos afectados como por la edad en que se inicia la enfermedad, confirmando así nuestra hipótesis.

Mi hija Genia nació en 1983, y como muchos niños tuvo numerosas

infecciones de oído. En aquel entonces, los pediatras a menudo aconsejaban insertar tubos en los oídos de un niño para tratar las infecciones, pero, como médico, no me gustaba esa idea porque podría dejarle cicatrices permanentes en los tímpanos. Su médico estuvo de acuerdo conmigo, así que, hasta los seis o siete años, Genia recibió muchos tratamientos con antibióticos durante días o semanas; la mayoría de las veces con amoxicilina, el líquido rosa de olor y gusto ultradulces. Su historia no es única.

Cuando Genia estaba creciendo, desarrolló un poco de asma y algunas alergias alimentarias, entre ellas una fuerte reacción a la piel de los mangos. Pero en general parecía superar el asma, que era leve, y evitando los mangos no tuvo más problemas.

Desde entonces, Genia se ha vuelto una persona muy altruista, una «gran humanitaria», como mi difunta madre habría dicho de ella. Desde la adolescencia ha viajado a Sudamérica, donde ha estado trabajando, estudiando y ayudando a los más desfavorecidos, y ha recorrido y explorado muchos lugares. No es sorprendente que, con los viajes que hizo, los lugares donde se alojó y lo que comió y bebió, sufriera múltiples episodios de diarrea, que los viajeros y los médicos llaman «del turista» o «la venganza de Moctezuma». A veces estos episodios duraban unas pocas semanas. En alguna ocasión tuvo una infección intestinal particularmente incómoda causada por un protozoo llamado *Giardia*. Por lo general, estas infecciones son tratadas con el antibiótico metronidazol (también vendido como Flagyl). El metronidazol, que a menudo se usa para tratar infecciones intestinales, no solo ataca al protozoo *Giardia*, sino que también produce efectos importantes y amplios sobre las bacterias residentes en el intestino. Genia recibió cuatro tratamientos con metronidazol entre 2008 y 2009, pero su dolor abdominal se hizo más frecuente.

Después de trabajar en Ecuador en 2009 y de recibir otro tratamiento con

metronidazol, Genia sufría dolores abdominales intensos y diarreas continuas. Sus síntomas persistieron durante meses. Los análisis de sangre revelaban que tenía anemia y que su organismo no absorbía bien ciertas vitaminas. Por entonces había regresado a Boston para estudiar derecho. Una noche, sus síntomas eran tan serios que acudió al servicio de urgencias del Hospital General de Massachusetts. Los doctores pensaron que podía estar sufriendo una apendicitis aguda, pero afortunadamente los síntomas mejoraron antes de que se dispusieran a operarla.

Su estado me angustiaba. Tengo colegas por todo el mundo que son especialistas en estos problemas abdominales, las enfermedades de los viajeros. Me dirigí a varios médicos verdaderamente sobresalientes para evaluarla, pero ni ellos ni yo pudimos encontrar la causa de sus molestias. Genia se sometió al test de detección de la enfermedad celíaca, una afección intestinal que produce síntomas similares, pero los resultados fueron normales.

Las personas con la enfermedad celíaca (el nombre deriva de la palabra griega para «vientre») son alérgicas a la proteína principal del trigo (que también está presente en la cebada y el centeno), llamada gluten. Incluso una pequeña cantidad puede desencadenar una reacción inmunitaria que ataca a las células sanas que recubren el intestino delgado. En otras palabras, el sistema inmunitario trata al gluten como un invasor mortal, no como alimento. Los síntomas son: dolor abdominal, descomposición, hinchazón y fatiga. Incluso si una persona procura evitar esta proteína durante meses, los síntomas pueden volver inmediatamente tras una reexposición a ella.

La incidencia de la enfermedad celíaca se ha disparado en las últimas décadas; se ha más que cuadruplicado desde 1950.[\[5\]](#)

En 2009, Genia se sometió a una endoscopia de intestino delgado con un par de biopsias para detectar la enfermedad celíaca, pero de nuevo las pruebas la descartaron. Mientras tanto, sus síntomas continuaron y llegaron a durar más

de un año. Se sentía abatida.

Un amigo le dijo que podría padecer alguna alergia alimentaria, y en mayo de 2010 fue a ver al doctor Bernard «Rardi» Feigenbaum, un colega mío que es un gran alergólogo. Pensó que podría tener la enfermedad celíaca a pesar de los resultados negativos de las pruebas. A veces ocurre que gente con los síntomas clásicos da resultados negativos. Esto tenía sentido para mí, porque a menudo he visto que hay personas cuya sintomatología no reproduce la del manual de determinada enfermedad. Sé por experiencia propia que los capítulos de los libros que escribo y edito contienen reglas generales que intentan cubrir las situaciones más importantes. Pero las formas de enfermedad son legión, y comprender la variación es fundamental para que los buenos médicos puedan actuar. (Este es uno de los mayores peligros de la medicina de manual; dejamos de pensar, buscar y analizar porque nos atenemos a los patrones.)

Rardi recomendó a Genia una dieta sin gluten, para ver si le daba resultado. Ella la siguió, y los síntomas desaparecieron casi de inmediato. Por primera vez en meses, no tenía dolor abdominal. Desgraciadamente, los celíacos se enfrentan a un serio problema: el gluten está en todas partes. Una noche, el dolor agudo volvió. Se dio cuenta de que había tomado salsa de soja en un restaurante, y descubrió que esta a menudo contiene gluten.

Después de aquel incidente evitó el gluten y se sintió muy bien durante un mes. Pero un día que viajaba por la autopista interestatal de regreso a Boston, se detuvo ante un local de comida rápida y pidió patatas fritas. De nuevo, el dolor abdominal reapareció al cabo de una hora, y era tan fuerte como cuando creyeron que el apéndice le iba a estallar. Más tarde se enteró de que aquellas patatas fritas contenían gluten.

Hoy en día, Genia es más escrupulosa con lo que come, y ha estado casi totalmente libre de síntomas desde el episodio de las patatas fritas. Como

científico, no puedo probar que Genia tenga la enfermedad celíaca, pero sus síntomas son sin duda compatibles, y un análisis de sangre más reciente demostró por vez primera que tenía niveles elevados de anticuerpos contra el gluten. Entonces me interesé por aquellos tratamientos con amoxicilina a que la sometimos cuando era niña, y luego por aquellos con metronidazol para sus «infecciones de *Giardia*». Estos me hicieron pensar en los grandes trastornos que en su infancia pudieron experimentar sus microbios residentes, cuyas consecuencias fueron el asma y la alergia al mango. Más tarde, el metronidazol fue el golpe de gracia, pues eliminó de su intestino a una población microbiana que instruía a sus células inmunitarias para suprimir ciertas alergias, incluida la alergia al gluten.

No hace mucho, un grupo de colegas cuyo trabajo se centra en la enfermedad celíaca me pidieron que les ayudara a analizar algunos datos recopilados en Suecia. Los doctores Karl Marild y Jonas Ludvigsson tenían registrados miles de casos de personas diagnosticadas de celiaquía, personas con afecciones similares a la enfermedad celíaca (las llamaré «casi celíacas», como quizá lo sea Genia), y de controles sanitarios. Además, pudieron acceder a registros farmacéuticos de muchos países.

Y este fue el hallazgo principal: en comparación con el resto, era un 40 por ciento más probable que aquellos que habían desarrollado recientemente la enfermedad celíaca hubieran sido tratados con algún antibiótico en los meses anteriores.^[6] Esto era así tanto en las personas que padecían de verdad la enfermedad celíaca como en aquellas que solo quizá la tuvieran (con una probabilidad de entre el 60 y el 90 por ciento), tanto en hombres como en mujeres, en gente de todas las edades, y para todos y cada uno de los antibióticos examinados. En las personas que recibieron más tratamientos, el riesgo era mayor. Como en los estudios sobre la diabetes, este tipo de congruencia era muy importante; no era solo un hallazgo. Lo más interesante

para mí era que el metronidazol (el mismo medicamento que Genia recibió repetidamente), que tiene efectos importantes sobre las bacterias intestinales, acusaba la mayor asociación con la celiacía. Las personas a las que se les prescribió corrieron más del doble de riesgo de contraerla en comparación con aquellas que no recibieron tratamientos recientes con antibióticos.

Sin duda, estos estudios solo muestran una asociación entre el uso de antibióticos y la enfermedad celíaca. Ni siquiera sabemos si los pacientes a los que se les prescribieron tomaron su medicación, pero suponemos que por lo general lo hicieron, independientemente de que más tarde desarrollaran o no la celiacía. Tampoco podemos probar lo que se denomina «dirección de la causalidad». Una posibilidad es causalidad directa: la exposición a antibióticos pone de manifiesto la tendencia a contraer la enfermedad celíaca. Otra posibilidad es causalidad inversa: las personas padecen ya la enfermedad, y sus médicos les dan antibióticos para tratar sus síntomas sin saber que la padecen. En este punto no podemos distinguir cuál es la hipótesis correcta, pero la primera es claramente congruente con nuestro trabajo y con el caso de Genia.

Me invitaron a unirme a otro análisis de la enfermedad celíaca que realizaría el mismo grupo de expertos, en aquella ocasión dirigido por el doctor Ben Lebwohl en la Universidad de Columbia.^[7] La pregunta era: ¿existe alguna relación entre la presencia de *H. pylori* en el estómago y la celiacía? Sabemos que esta bacteria está desapareciendo al mismo tiempo que la enfermedad celíaca se está volviendo cada vez más común. ¿Podría esto indicar una relación protectora? Cuando *H. pylori* está presente, casi siempre se ha adquirido muy temprano en la vida, antes de que se haya desarrollado la enfermedad celíaca. También sabemos que *H. pylori* ayuda a suprimir las respuestas inmunitarias y alérgicas reclutando linfocitos T, los leucocitos que atenúan y detienen las reacciones inmunológicas. ¿Podría,

entonces, su extinción estar contribuyendo a esta plaga moderna?

Para averiguarlo, el grupo de Columbia, que trabajó con un equipo de patólogos en un gran laboratorio nacional de referencia en Texas, investigó a más de 136.000 personas que se habían sometido a una endoscopia del tubo digestivo por varias razones. Como parte de sus análisis rutinarios, los patólogos buscaron *H. pylori* en las biopsias de estómago y la inflamación característica del duodeno. Como los signos de enfermedad celíaca pueden detectarse microscópicamente en el duodeno, Ben y sus colegas se dieron cuenta de que tenían una manera de vincular la enfermedad a la presencia de *H. pylori* en el estómago. ¿Podrían las personas con esta bacteria tener más probabilidades de ser celíacos? ¿O tendrían menos probabilidades? ¿O no habría tal asociación?

Como el estudio se realizó en Estados Unidos, la tasa general de *H. pylori* era muy baja. Sin embargo, la tasa en pacientes con signos de enfermedad celíaca era solo del 4,4 por ciento frente al 8,8 por ciento en los que no tenían esos signos. Debido a la gran cantidad de sujetos, preguntamos si se daba la misma relación en los de los treinta y siete estados de los que procedían las muestras, y, en efecto, se había estudiado en cada uno de los estados. La relación recíproca se mantenía tanto en hombres como en mujeres, así como en cada grupo de edad estudiado. Estas congruencias parecen tener una relevancia biológica.

Es posible que la enfermedad celíaca esté aumentando porque los microbios que nos protegen contra las respuestas alérgicas están desapareciendo. Tanto las bacterias estomacales (*H. pylori*) como las intestinales (sensibles al metronidazol y/u otros antibióticos) pueden proporcionar alguna protección contra ella. Las personas que tienen *H. pylori* en el estómago también pueden desarrollar la enfermedad, solo que sería menos probable. Por otra parte, los nacidos por cesárea también corren un mayor riesgo.[\[8\]](#) Con este

conocimiento, un día podríamos encontrar los microorganismos protectores de cada uno y evitar su pérdida o reintegrarlos para prevenir o tratar la enfermedad celíaca.

Otro padecimiento que debemos tener en cuenta ante la pérdida de la diversidad microbiana es la denominada «enfermedad inflamatoria intestinal» (EII), un grupo de trastornos crónicos y recidivantes del intestino. La EII se manifiesta en dos tipos principales, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, que coinciden parcialmente, pero son patologías diferentes.

La colitis ulcerosa afecta solo al colon y, en la mayoría de los casos, está limitada a las capas más superficiales de la pared intestinal. A menudo, quien la padece sangra por el recto, tiene descomposición severa, pierde peso y sufre anemia. La enfermedad puede arruinar su vida. Y para empeorar las cosas, cuanto más tiempo la padece, mayor es el riesgo de cáncer. Uno de mis amigos más íntimos tuvo colitis ulcerosa hasta hace unos diez años, cuando le extirparon el colon. Era lo que había que hacer. Su enfermedad estaba fuera de control, y, después de más de treinta años con el colon inflamado, su riesgo de contraer cáncer de colon era demasiado elevado. Ahora tiene una bolsa, llamada de colostomía, en lugar de un colon. Aunque esto no es ninguna broma, ha añadido un nuevo repertorio a sus chistes. Pero ya no sufre esos ataques de la enfermedad, y puede subir montañas con más rapidez que yo.

La enfermedad de Crohn puede afectar a todo el tubo gastrointestinal, donde aparecen parches de inflamación y donde la cicatrización resultante, llamada fibrosis, provoca obstrucciones intestinales. Aunque la colitis ulcerosa se conoce desde hace mucho tiempo, la enfermedad de Crohn la describió por primera vez en 1932 el doctor Burrill B. Crohn, un médico de Nueva York. ¿Es la de Crohn una enfermedad nueva del siglo XX o se había ignorado su existencia anteriormente? Nosotros no tenemos la respuesta ni sabemos cuál es su causa, pero sabemos que su incidencia ha ido en aumento en los últimos

años en todo el mundo desarrollado, e incluso en los países en proceso de industrialización.

Está claro que los microbios intestinales están involucrados en la EII, porque casi todos los modelos de la enfermedad en ratones requieren su presencia para que se desarrolle la colitis. Las afecciones experimentan altibajos, y los antibióticos ayudan a los pacientes en sus crisis. Esto no nos dice si las bacterias son de importancia primaria o secundaria, pero están claramente involucradas en algún nivel. La pregunta más importante es: ¿por qué está aumentando la incidencia de la EII?

En 2011, un grupo de investigadores daneses informó en su análisis de registros farmacológicos sobre los 577.627 niños (no gemelos) nacidos en Dinamarca entre 1995 y 2003 e hizo una estimación del riesgo de desarrollar la EII a una edad temprana.^[9] Se hizo un seguimiento de los niños durante un promedio de casi seis años, que representaba un seguimiento de más de tres millones de personas-año. Un estudio de esta escala brinda la oportunidad de observar casos poco comunes.

Desarrollaron la EII 117 niños. Tuvieron su primer contacto con el sistema médico —en una clínica, un servicio de urgencias o un hospital— cuando tenían por término medio tres años y cinco meses. Estos son casos muy tempranos de EII; el pico se alcanza por lo general más tarde, y cabe esperar que habrá muchas más personas aquejadas. Aun así, los investigadores pudieron identificar aquello a lo que estos niños estuvieron expuestos antes de enfermar y buscar correlaciones. Comparados con los niños sanos, los que desarrollaron una EII temprana tenían un 84 por ciento más de probabilidades de haber recibido antibióticos. Además, los que los habían tomado tenían más del triple de riesgo de desarrollar la enfermedad de Crohn que aquellos que no los habían tomado. A mayor frecuencia, mayor era el riesgo. Los investigadores calcularon que cada tratamiento con antibióticos daba lugar a

un 18 por ciento más de probabilidades de desarrollar la enfermedad de Crohn. Los niños que habían recibido siete o más tenían un riesgo más de siete veces mayor que los que no recibieron ninguno.

Estas cifras tan alarmantes son congruentes con otros datos, como los de un estudio canadiense que demostró el doble de riesgo de asma en niños que recibieron antibióticos en el primer año de vida.[\[10\]](#) ¿Cuándo oímos a un médico decir que tomar antibióticos podría aumentar el riesgo de que nuestro hijo desarrollara una EII o asma? La respuesta es que nunca. Con todo, en un reciente congreso sobre el microbioma, uno de los médicos participantes dijo que tal vez habría que incluir advertencias sobre estos riesgos en los apartados de reacciones adversas que vemos en los prospectos que acompañan a todos los antibióticos que nos recetan.

Antes he hablado de nuestros estudios sobre el asma. Otras enfermedades vinculadas a esta son la alergia al polen y el eccema, llamado dermatitis atópica. La alergia al polen implica sensibilidad a los alérgenos ambientales, como los pólenes, la caspa de gato y las rosas. También llamada rinitis alérgica, provoca estornudos y sinusitis. El eccema consiste en manchas rojas o zonas secas y escamosas en la piel. Aunque hay varias localizaciones que son comunes en los niños —el cuero cabelludo, la cara y el pecho—, puede estar presente en cualquier parte.

En los últimos años, la incidencia de la alergia al polen y del eccema ha aumentado espectacularmente en paralelo con la del asma. De hecho, muchos niños empiezan con eccema y terminan con asma (la llamada «marcha hacia el asma»), o tienen las tres afecciones a la vez. Solo en Estados Unidos, millones de niños son víctima de estas plagas modernas. Como mencioné más arriba, hay cada vez más pruebas de que la ausencia de *H. pylori* está contribuyendo al aumento de estas enfermedades en la infancia, pero también podrían contribuir otros microbios desaparecidos de forma similar.

También parece haber aumentado la prevalencia de otras enfermedades. La alergia a los frutos secos era muy rara en el pasado, pero ahora uno de cada cincuenta niños la padece.[\[11\]](#) Entre 1997 y 2008, el porcentaje de niños diagnosticados de alergia a los cacahuets se triplicó. Aunque en la mayoría de los casos es leve y es probable que haya un diagnóstico excesivo, las reacciones alérgicas pueden ser graves, y en ocasiones son causa de muerte súbita. Incluso un rastro de cacahuets en un alimento puede ser suficiente para desencadenar un fuerte ataque. Por eso los alimentos manufacturados muestran hoy una etiqueta que advierte de que «pueden contener trazas de frutos secos», o bien aseguran: «Sin frutos secos». Las alergias a estos están cambiando la vida de decenas de miles de niños en todo el mundo. ¿De dónde vienen estas alergias? No creo que se deban a la ausencia de mascotas.

Hace poco he empezado a pensar en un posible sospechoso. Recordemos que prácticamente todos los agentes antibacterianos producen efectos similares: estimulan el crecimiento del ganado. Los animales crecen más si reciben penicilinas, tetraciclinas o macrólidos. Esto me llevó a pensar que todos los antibióticos producen más o menos efectos secundarios equivalentes en nuestras bacterias residentes. Pero ¿y si no todos los antibióticos son iguales en esto? ¿Por qué tendrían que serlo? Sabemos que las clases principales difieren en cuanto a su capacidad para matar determinadas bacterias. En nuestros experimentos con ratones siempre encontramos que los efectos son más fuertes con la tilosina —un macrólido— que con las penicilinas. Elegimos estudiar estos dos tipos de medicamentos —los macrólidos y las penicilinas (los miembros originales de una clase de antibióticos denominados betalactámicos por sus estructuras químicas)— porque juntos representan más del 80 por ciento de los recetados a los niños.

En el pasado, el macrólido elegido para los niños era la eritromicina. Pero en comparación con la amoxicilina, que es un tipo de penicilina, era menos eficaz contra algunos patógenos importantes, y a menudo producía efectos secundarios tales como náuseas y malestar estomacal. En 1991, se autorizaron dos nuevos macrólidos en Estados Unidos, la claritromicina y la azitromicina. Ambos eran superiores a la eritromicina en todos los aspectos importantes, y pronto la reemplazaron. La azitromicina es de acción prolongada; el efecto de unas pocas pastillas puede durar una semana. El fabricante comprendió su gran valor y creó el Z-pak, una pequeña colección de fármacos que se puede despachar con una sola receta y utilizarse para todo el tratamiento antibiótico. Es sencillo, eficaz y con un nombre fácil de recordar.

En 1990, el año anterior al de su autorización, el Z-pak no tuvo ningún uso. En 2010, el último año del que pude encontrar registros, su uso había ascendido a casi sesenta millones de tratamientos, y la azitromicina es ahora el antibiótico número uno en ventas en Estados Unidos, llegando a reemplazar al líquido rosa de amoxicilina.[\[12\]](#) Esto significa que uno de cada cinco estadounidenses recibe un tratamiento con azitromicina al año.

En 2010 se prescribieron más de diez millones de tratamientos con azitromicina a menores de dieciocho años y casi dos millones a menores de dos años.[\[13\]](#)

Para ser un medicamento que ni siquiera había sido inventado hace veinticinco años, ha encontrado un considerable respaldo en la comunidad médica. Muchas de nuestras epidemias parecen haberse agravado durante este periodo. ¿Podrían estos nuevos macrólidos tan efectivos desempeñar algún papel? Es solo una corazonada mía, pero los datos que nos aportan los ratones la respaldan, y los informes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades sobre el uso de los antibióticos en Estados Unidos también señalan a los macrólidos. Curiosamente, el uso de macrólidos es mayor en los

estados donde se da la mayor tasa de obesidad.[\[14\]](#)

Hemos de considerar también el autismo, una enfermedad que siembra el terror en los corazones de los padres porque su incidencia no deja de aumentar. Cuando, en 1943, el doctor Leo Kanner lo describió por primera vez, este trastorno era poco común. Hoy en día, aproximadamente uno de cada ochenta y ocho niños tiene autismo o trastorno del espectro autista (TEA).[\[15\]](#) Aunque es probable que el sobrediagnóstico esté contribuyendo a engrosar el número de casos, no es suficiente para explicar un incremento tan enorme. Aun teniendo en cuenta las diferencias en los criterios diagnósticos, el trastorno se ha cuadruplicado desde los años sesenta.

Existe todo un espectro de autismo; en él caben desde los niños altamente funcionales hasta los impedidos de gravedad. En esencia, los cerebros autistas están cableados de una manera diferente. Muchas interacciones complejas, sobre todo las involucradas en la comunicación con otras personas y en la captación de matices y señales no verbales, se hallan deterioradas. Los niños pequeños necesitan estas capacidades para llegar a entender los contextos sociales, y estas son cada vez más importantes a medida que madura hacia la adolescencia y la edad adulta.

Al igual que con el resto de nuestras plagas modernas, abundan las teorías que tratan de explicar el aumento de los casos de autismo; unas se centran en las toxinas presentes en los alimentos, el agua y el aire, otras en las exposiciones a productos químicos y pesticidas durante el embarazo, y unas terceras en características particulares de los padres. Pero nadie lo sabe. El que haya tantas teorías indica que el autismo es un misterio.

Mi teoría se basa en el hecho de que los microbios intestinales están implicados en el desarrollo temprano del cerebro.

Nuestro intestino contiene más de cien millones de neuronas —en torno al mismo orden de magnitud que el número de neuronas del cerebro— que

operan de manera más o menos independiente del cerebro. Se encuentran en dos capas que forman una red entre los músculos del tubo digestivo, donde estos se contraen para propulsar y mezclar los contenidos intestinales. Las neuronas se encargan de mantenerlo todo en movimiento. Las señales van derechas al cerebro, pero estas células nerviosas también pueden sentir lo que está pasando en el intestino; por ejemplo, el caso más sencillo es si este se encuentra hinchado. Una rica red de terminaciones nerviosas en la pared intestinal envía señales directamente al cerebro a través del nervio vago. Otra serie reciente de artículos de investigación, realizados también con roedores como modelos, demuestran que esta señalización de abajo (intestino) arriba (cerebro) puede afectar al desarrollo cognitivo y al estado de ánimo.[\[16\]](#)

Estas neuronas, que constituyen una parte del sistema nervioso entérico, están regularmente en contacto con los microbios del intestino. Hay una cantidad enorme de comunicación cruzada. Uno de los aspectos más interesantes de estas interacciones cerebro-intestino es que este último contiene células que producen el neurotransmisor serotonina, involucrado, entre otras cosas, en la regulación del aprendizaje, el estado de ánimo y el sueño. Pensamos que la serotonina se fabrica en el cerebro y circula por él, pero las células neuroendocrinas del intestino producen el 80 por ciento de esta sustancia, y las bacterias intestinales se comunican con ellas de manera directa o a través de las células inflamatorias que reclutan. En cualquier caso, es una conversación activa. Muchos de los microbios del intestino también producen compuestos químicos que el cerebro necesita cuando se está desarrollando para funcionar con normalidad; entre ellos los gangliósidos, pequeñas moléculas parecidas a las de los carbohidratos que las células nerviosas usan para formar sus envolturas.

Consideremos ahora lo que sucede cuando un niño toma antibióticos. Si la composición de los microbios que producen gangliósidos y serotonina es

perturbada, el cerebro se verá perturbado. Todavía puede haber comunicación entre los microbios, la pared intestinal y el cerebro, pero su lenguaje puede estar equivocado. Quizá, en un adulto, esto no suponga una gran diferencia, pero ¿y en un recién nacido o en un niño pequeño cuyo cerebro se está desarrollando rápidamente? Aunque no sabemos cuál es la causa y cuál el efecto, estudios extensos apuntan a niveles anormales de serotonina en la sangre de los niños autistas.[\[17\]](#)

Sabemos que los antibióticos afectan al desarrollo del metabolismo (pensemos en la obesidad) y de la inmunidad (como sucede con el asma o la diabetes de tipo 1), por lo que no es exagerado pensar que afectan también al complejo desarrollo del cerebro. Este es un campo crítico de estudio, y hemos comenzado nuestro propio trabajo de laboratorio sobre el problema.

La última conexión que me propongo establecer entre los cambios en el microbioma y las plagas modernas es, en este punto, todavía bastante teórica. Los antibióticos afectan a las hormonas, sobre todo a los estrógenos. Esto se observó por primera vez cuando se desarrollaron las píldoras anticonceptivas orales a finales de la década de los cincuenta. Las mujeres que las tomaban y que recibían además un antibiótico para tratar una infección, a veces sufrían ligeros sangrados vaginales, y sus periodos podían comenzar transcurrido medio mes. Enseguida se descubrió que sus niveles de estrógeno habían descendido. ¿Cómo podían hacer eso los antibióticos? Lo ha adivinado: había microbios implicados.

Cuando el organismo produce estrógeno —tanto en las mujeres como en los hombres, pero mucho más en ellas—, entra en el torrente sanguíneo y llega al hígado. Allí el estrógeno es conjugado, es decir, las células del hígado añaden otro compuesto, por lo general un azúcar, a la molécula de estrógeno. Entonces, el estrógeno conjugado es excretado por el hígado a la bilis, y de la bilis pasa al intestino. Si nada impide su paso por este, el exceso es excretado

del organismo como un componente de las heces.

Por otro lado, el estrógeno conjugado que pasa por el intestino puede encontrarse con bacterias que lo ven como alimento. Tales bacterias pueden cortar fácilmente el conjugado para nutrirse, «escupiendo» un estrógeno desconjugado. Esta forma de estrógeno es reabsorbida sin problemas por las células intestinales y termina circulando de nuevo por el hígado. Por tanto, el destino de esta molécula en el intestino depende de si encuentra o no un microbio que lo use para alimentarse. La presencia de este microbio es el «interruptor» que determina si el estrógeno sale del cuerpo o se reabsorbe.

Así, la composición de nuestros microbios intestinales y su capacidad metabólica desempeñan un papel importante en nuestro nivel de estrógeno.[\[18\]](#) La doctora Claudia Plottel y yo hemos llamado «estroboloma» a los microbios que afectan al estrógeno. Hay una importante cuestión que ahora se nos plantea, y es la de si el estroboloma de hoy es el mismo que ha sido siempre o ha cambiado en los últimos años a causa de los antibióticos y similares. Aunque todavía no tenemos la respuesta definitiva, sabemos que las niñas están llegando a la edad de su primer periodo, o menarquia, mucho antes de lo que solían hacerlo. Además, los pechos de las jóvenes son notablemente más grandes que en el pasado, hay más mujeres con problemas de fertilidad y la tasa de cáncer de mama está aumentando. Para cada uno de estos problemas son múltiples los factores que podrían tener un papel causal, pero un cambio en el metabolismo del estrógeno o en las proporciones de los subconjuntos de estrógenos (tenemos al menos quince) que son excretados y absorbidos podría ser uno importante.

En cuanto al cáncer de mama, hace dos décadas que los investigadores identificaron mutaciones en dos genes humanos, BRCA1 y BRCA2, que incrementan notablemente el riesgo de padecerlo. Las mujeres que poseen uno u otro de estos genes tienen una probabilidad muy alta (superior al 50 por

ciento) de acabar desarrollando la enfermedad, pero las mujeres con BRCA positivo que nacieron después de 1940 tienden a desarrollar cáncer de mama mucho antes que las mujeres con BRCA positivo nacidas antes de ese año. Algo ha cambiado en el ambiente, y no han sido sus genes.[\[19\]](#) En este punto, el papel de un estroboloma alterado es solo especulativo, pero le prestamos atención en el laboratorio.

Por reiterar mi idea central: cuando nuestros microbios residentes se suceden unos a otros, desarrollamos con ellos una especie de circuito integrado que incluye el metabolismo, la inmunidad y la cognición. Nos enfrentamos no obstante a unos ataques sin precedentes contra nuestros microbios residentes. Aunque pueda parecer que estoy culpando de todo a los antibióticos y a otras prácticas médicas modernas, incluso a los lavados higiénicos, solo estoy señalando las enfermedades que han experimentado un incremento drástico a fines del siglo XX, el periodo en que se han desplegado estas prácticas. Todas estas enfermedades pueden tener sus propias causas —y seguramente las tienen—, pero puede haber un único factor que aliente a cada una de ellas, que vuelva a muchas personas propensas a padecer una enfermedad tras una etapa silenciosa desde el punto de vista clínico. Es como la pérdida de una reserva cuando la cuenta bancaria de las defensas está tan agotada que, con cualquier nuevo gasto, se queda en números rojos. Creo que este factor es el cambio en la composición de nuestro microbioma, de nuestros microorganismos residentes, justo en el momento en que los niños se están desarrollando. Y, como especulamos hace cinco años, los cambios en una generación pueden incrementarse en la siguiente.[\[20\]](#)

Para empeorar las cosas, creo que podríamos ir camino de una situación que llamo «invierno antibiótico». Es una analogía de la brillante obra de Rachel Carson *Primavera silenciosa*, en la que predice que las aves podrían extinguirse a causa de los pesticidas.[\[21\]](#) Podríamos estar avanzando por un

camino similar.

Invierno antibiótico

Peggy Lillis, una mujer de cincuenta y seis años nacida en Brooklyn, tuvo muchos trabajos, a veces dos simultáneos, mientras criaba a sus dos hijos.[\[1\]](#) Durante sus últimos años fue maestra de preescolar, de esas que siempre recordamos con gran cariño. A finales de marzo de 2010, Peggy se sometió a un pequeño tratamiento dental, y a mediados de abril estaba muerta.

Un dentista le había prescrito un tratamiento de una semana con clindamicina, un antibiótico que se utiliza a menudo para prevenir infecciones dentales. Al final de la semana sufrió diarreas. Como trabajaba con niños pequeños, Peggy pensó que tenía una «gripe intestinal» y se quedó en casa. Pero la descomposición continuó durante cuatro días más. Su familia le recomendó tomar mucho líquido, y el fin de semana acudió a su médico. Este le hizo un volante para que consultara al gastroenterólogo el martes. Pero el martes Peggy estaba demasiado débil para levantarse de la cama, y su familia pidió una ambulancia. Cuando los paramédicos llegaron a su casa, la encontraron casi en estado de *shock*.

En el hospital, una colonoscopia reveló que Peggy tenía una grave infección causada por la bacteria anaerobia *Clostridium difficile*. El *C. diff*, como lo llamamos abreviadamente, puede encontrarse en concentraciones muy bajas en el colon de personas sanas. Por lo general, la bacteria se ocupa de sus propios asuntos, pero *C. diff* puede causar un daño terrible cuando se eliminan con antibióticos las bacterias que compiten con ella en el intestino. En un colon

afectado, *C. diff* se propaga sin control. Es capaz de duplicar su población cada doce minutos y dominar el intestino en cuestión de horas. Además, produce dos o tres toxinas que utiliza para convencer a las células epiteliales que recubren el colon de que la dejen instalarse. Esto la ayuda a vivir, pero daña las células humanas. Cuando suelta las toxinas, el colon se vuelve tan poroso como una tostada.

Nadie sabe dónde contrajo Peggy su infección por *C. diff*. Pudo haber sido su propia población de esta bacteria, o pudo haberla cogido de alguien cercano a ella. Muchos pacientes hospitalizados lo adquieren de otro paciente o de las manos de un trabajador sanitario, pero Peggy no estuvo en un hospital. Si un colon está sano, *C. diff* está bloqueado por las bacterias que normalmente viven en él.

El antibiótico que Peggy tomó eliminó muchas de sus bacterias normales. Entonces, *C. diff* prosperó y le debilitó la pared intestinal. Los contenidos fecales se filtraron a través de esta a zonas que suelen estar libres de bacterias. La consecuencia fue una sepsis con fiebre alta. Irónicamente, su tratamiento consistió en más antibióticos para combatir la sepsis. Cuando eso no bastó, sus médicos, desesperados, la trasladaron al quirófano para extirparle la mayor parte del colon lesionado. A pesar de sus heroicos intentos, Peggy murió en el hospital menos de una semana después de enfermarse y menos de dos semanas después de su tratamiento dental. ¿Cómo pudo aquella mujer sana, activa y llena de vitalidad morir con tanta rapidez?

Conocemos la diarrea asociada a antibióticos desde hace más de cincuenta años, aunque hasta finales de la década de los setenta no se descubrió que la causa principal es *C. diff*. La mayoría de las veces lo sufren personas que se encuentran hospitalizadas; lo cual es bastante lógico, ya que a menudo reciben tratamientos intensivos con antibióticos. Además, *C. diff* se propaga formando esporas que pueden aterrizar en cualquier superficie o armario a través del

aire. Así, los hospitales, llenos de enfermos, pueden estar muy contaminados con este microbio. Hay pruebas de que los hospitales tienen con frecuencia una sola cepa circulante; otras veces están presentes muchas diferentes. En cualquier caso, un solo tratamiento con el antibiótico correcto es suficiente para poner fin a la infección en muchos pacientes.

Pero no lo es para un tercio de los afectados, que recaen. Y después del tratamiento pueden volver a recaer. Esto puede suceder hasta treinta veces, y en ocasiones es tan debilitante que los pacientes se consumen y mueren. Afortunadamente hay una nueva solución al problema de la recaída, que describiré enseguida.

No es difícil entender por qué las recaídas se producen con tanta frecuencia. Mientras el ecosistema intestinal de una persona permanezca alterado por los antibióticos, es probable que estos organismos de multiplicación rápida vuelvan a prosperar. Que el mejor tratamiento consista en administrar más antibióticos no hace más que agravar el problema. Es casi sorprendente que no haya recaídas en los dos tercios restantes de pacientes con *C. diff*.

En la década de 1990, mejores prácticas de control de las infecciones en los hospitales, tales como lavados más frecuentes de las manos por parte del personal sanitario, una mejor limpieza de los suelos y el aislamiento de los pacientes con diarrea aguda, consiguieron reducir las tasas de infección por *C. diff*. Pero el problema no pudo ser erradicado.

En la pasada década, los pacientes ingresados en nuestros hospitales han estado de promedio más enfermos que en la anterior. Las quimioterapias tienen más éxito, pero hay más efectos secundarios. Los pacientes sobreviven a más cirugías complejas, pero la recuperación dura más. Los trasplantes salvan vidas, pero requieren inmunodepresores que vuelven a los operados más vulnerables a las infecciones. El resultado es que más pacientes hospitalizados reciben más fármacos de todo tipo, incluidos los agentes que suprimen el

ácido gástrico y la motilidad intestinal, y, por supuesto, más antibióticos, a menudo de muchas clases, simultánea y sucesivamente.

Un estudio reciente de casi dos millones de pacientes adultos hospitalizados analizó el uso de los cincuenta medicamentos antibacterianos prescritos con más frecuencia.[\[2\]](#) En el conjunto de los sujetos estudiados, los investigadores encontraron que hubo 776 días de terapia por cada mil pacientes-día en el hospital. Estas cifras incluyen a las personas que acuden para someterse a procedimientos normales, como tratamientos médicos programados y transfusiones de sangre, en los que no suelen utilizarse antibióticos. Esta enorme carga de antibióticos tiene que haber provocado algún tipo de efecto en nuestro microbioma colectivo, y, de hecho, así ha sido.

Asimismo, hace unos diez años las infecciones por *C. diff* se intensificaron; murieron más personas. ¿Qué estaba pasando? Los análisis demostraron que las cepas habían cambiado. Un pequeño segmento de ADN situado justo encima del gen de la toxina había sido eliminado. Como resultado, esas cepas expulsaban más toxina, con todos sus efectos nocivos.

Aún más notable para mí es que en varias cepas diferentes aparecen diferentes eliminaciones génicas, pero que todas ellas conducen a una mayor producción de toxinas.[\[3\]](#) Para un biólogo, esto significa que existen presiones extremadamente fuertes sobre *C. diff* que conducen a una selección de cepas hipertoxigénicas frente a las productoras de la toxina normal. Que varios clones hayan mutado en paralelo indica que se ha producido algún cambio común en su ambiente. Estos mismos clones tan tóxicos están presentes en Europa y en Norteamérica, lo cual indica que los entornos hospitalarios comunes en los países desarrollados podrían ser un factor. De hecho, los hospitales son lugares peligrosos.

Algo que no previmos fue la rapidez con que podían propagarse las infecciones por *C. diff* fuera de estos centros. Personas como Peggy Lillis, que

no fue hospitalizada, están enfermando, y algunas mueren. *C. diff* ha escapado de los hospitales como un león del zoológico, y anda suelto por las calles, y los mismos clones han cruzado los océanos como polizones en el cuerpo de algún viajero a bordo de un avión y se han instalado en nuevas comunidades —no se requiere pasaporte—. En Estados Unidos, al menos 250.000 personas son hospitalizadas cada año con infecciones por *C. diff* adquirido fuera o dentro del país, 14.000 de las cuales acaban muriendo.

Lo mismo ha sucedido con la infección por SARM, el estafilococo resistente a los antibióticos que derribó a los dos jugadores de fútbol cuyas historias ya he contado más arriba. Hace veinte años, el SARM se encontraba casi exclusivamente en hospitales, causando infecciones como la que sufrió aquel futbolista profesional tras su operación de rodilla. Pero, ahora, personas que no han sido hospitalizadas, como el joven jugador del instituto, se están infectando. Y aparecen cepas de este estafilococo más virulentas. Que las dos crisis —*C. diff* y SARM— tengan características similares y hayan comenzado más o menos al mismo tiempo nos dice que nuestra ecología microbiana está experimentando cambios drásticos.

Estas son historias escalofrantes, pero, lamentablemente, son un presagio de cosas peores por venir. La propagación de estos patógenos fuera de su reservorio «natural», el hospital, a la sociedad en general y allende los océanos constituye una grave amenaza para nuestra salud. Buscar las maneras de detener su propagación debe ser una prioridad absoluta.

En septiembre de 2013 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades hicieron público un informe que daba la primera idea general de lo que suponen las bacterias resistentes a los antibióticos en Estados Unidos.[\[4\]](#) El informe clasificó dieciocho microbios por su grado de amenaza y catalogó a tres como «urgentes». En la parte superior de la lista hay un grupo de microbios relativamente nuevo llamado CRE, siglas en inglés de

«enterobacteriáceas resistentes a carbapenem», que matan a un elevado número de los infectados y que son resistentes a casi todos los antibióticos. Además, las CRE tienen la capacidad de propagar genes de la resistencia a otros microbios cuando tienen «sexo» con ellas. Las CRE ya han sido identificadas en los centros de salud de cuarenta y cuatro estados. *C. diff* y la gonorrea resistente a los antibióticos ocuparon, respectivamente, el segundo y el tercer lugares en la lista. El SARM fue clasificado como «grave», por las 80.000 infecciones al año y los 11.000 fallecidos.

El doctor Tom Frieden, que preside el centro, advirtió de que «la resistencia a los antimicrobianos se da en todas las comunidades, en cada centro de atención médica y en las prácticas médicas llevadas a cabo en todo el país. Por lo menos dos millones de personas contraen cada año en Estados Unidos infecciones que son resistentes a los antibióticos, y 23.000 mueren. Esto es lo que pasa —agregó— cuando los microbios burlan nuestros mejores antibióticos». Tras decir que nos enfrentamos a «consecuencias catastróficas» derivadas del abuso de estos, añadió: «En los próximos meses o años, el botiquín podría quedarse vacío para pacientes con infecciones potencialmente mortales».

Tenemos no obstante un botiquín en las montañas Rocosas. Se encuentra en una cresta situada en un ancho valle rodeado de altas cumbres. Estas son montañas con las cimas nevadas durante nueve meses al año y parches de hielo todavía presentes en los ventisqueros durante el verano. Los árboles tiñen de verde a las montañas hasta que desaparecen en las alturas, dejando las cumbres peladas. Es un paisaje atemporal, escabroso e imponente.

Hasta hace poco, los bosques eran espesos —demasiado espesos—, repletos de árboles de todas las edades: majestuosos pinos de sesenta metros

que apuntaban, rectos como flechas, al cielo rodeados de píceas azules y álamos. En todas partes se podían ver junto a ellos los pequeños árboles en crecimiento, con sus ramas casi tiernas cubiertas de suaves hojas de color verde brillante.

Pero, hace unos diez años, un escarabajo del pino invadió el valle. Probablemente hubiese estado siempre allí, pero los rigurosos inviernos lo mantenían a raya. Sin embargo, a medida que el clima ha ido cambiando, el escarabajo ha regresado con deseos de venganza, y ahora se abre camino a través del bosque, devastando las faldas de las montañas. El 90 por ciento de los árboles están muertos, esperando un incendio que los reduzca a cenizas.

Lo que está sucediendo en este paisaje de Colorado es una metáfora perfecta para mi hipótesis de los microbios perdidos. Nuestros patógenos nos rodean todo el tiempo igual que los escarabajos a los árboles, pero su propagación depende de ciertas condiciones. ¿Es fácil su transmisión de individuo a individuo? ¿Cuál es la densidad del huésped y cuál es su susceptibilidad de ser atacado? ¿Cuál es el estado de la comunidad? ¿Qué sucede cuando la ecología cambia, no en un bosque, sino dentro de una persona? ¿Qué sucede cuando los humanos pierden biodiversidad? ¿Y qué ocurre si esa pérdida incluye especies clave que mantienen estables a los ecosistemas?

A principios de la década de 1950, decenios antes de que *C. diff* fuese identificado como el causante de las diarreas asociadas a los antibióticos, Marjorie Bohnhoff y C. Phillip Miller llevaron a cabo una serie de experimentos para determinar el papel de la «flora normal» —el término empleado en aquel entonces para referirse a nuestros microbios residentes— como repelente de las bacterias causantes de enfermedades.[\[5\]](#) Creían en su función protectora, y pusieron a prueba su hipótesis introduciendo en ratones *Salmonella enteritidis*, una especie de salmonela que enferma lo mismo a

ratones que a humanos. Cuando introdujeron la cepa en ratones normales, necesitaron alrededor de cien mil microorganismos para infectar a la mitad de ellos. Pero, si primero daban a los ratones una única dosis oral de antibiótico (estreptomicina) y luego, varios días después, les introducían la salmonela, bastaban tres células bacterianas para infectarlos. Esta no es una diferencia del 10 o el 20 por ciento, sino de treinta mil veces. Bienvenidos al mundo de las bacterias.

Miller y sus colegas continuaron su trabajo, demostrando que el efecto no se limitaba a la estreptomicina. Otros antibióticos, incluida la penicilina, hacían lo mismo. Incluso si la última dosis de antibiótico había sido administrada semanas antes, los animales aún podían ser infectados por algunos microbios. En los sesenta años transcurridos desde estos experimentos, muchos otros investigadores han confirmado y ampliado los hallazgos. Al menos en ratones, la exposición a cualquiera de los diferentes antibióticos aumenta la susceptibilidad a una infección que a veces es letal. Pero ¿se da el mismo fenómeno en los humanos?

En 1985 hubo un brote masivo de infecciones por *Salmonella* en Chicago. Al menos 160.000 personas enfermaron, y varias murieron.[\[6\]](#) ¿Qué pudo causar una infección múltiple que afectó a tanta gente en una localidad? Por lo general hay dos culpables principales, el agua y la leche. Chicago tenía un sistema municipal de suministro de agua que se hallaba estrictamente regulado y vigilado; no era el sospechoso más probable. Además, algunas de las personas que enfermaron nunca estaban en la ciudad; vivían en suburbios que tenían sus propios sistemas de distribución de agua.

Por eso, las sospechas se centraron en la leche, y una cuidadosa investigación las confirmó. En particular había sido la leche de una cadena comercial, la del omnipresente Supermercado A. En pocos días se reveló que su leche era el origen del brote y que toda procedía de una sola gran lechería.

Esta era una gran instalación industrial con kilómetros de tuberías y enormes cubas —que yo mismo visité e inspeccioné como experto en representación de las víctimas, que interpusieron una demanda—, capaz de producir más de cuatro millones de litros de leche a la semana.

Lo más relevante para nuestra historia es que el departamento de salud estudió a un grupo de cincuenta víctimas del brote (casos) y a cincuenta personas no afectadas (control). El departamento les hizo esta sencilla pregunta: ¿ha recibido algún antibiótico en el mes anterior a enfermar? Encontró que entre las personas que habían tomado antibióticos en cualquier momento del mes anterior al brote había cinco veces y media más probabilidades de enfermar que entre aquellas que bebieron la leche y no habían recibido antibióticos hacía poco.

Era justo lo que, décadas antes, Bohnhoff y Miller habían demostrado: que la exposición de los ratones a los antibióticos los hacía más vulnerables a la infección por *Salmonella*. En los experimentos PAT descritos en capítulos anteriores, los ratones recibieron su última dosis de antibióticos en su cuadragésimo día de vida. Pero, más de cien después, todavía podíamos encontrar pruebas de que sus microbios intestinales se hallaban sustancialmente perturbados.

No es probable que los médicos hubieran advertido a los habitantes de Chicago de que tomar antibióticos aumentaría su susceptibilidad a las infecciones, en concreto a la *Salmonella*. ¿Alguna vez nos ha dicho eso algún profesional de la salud? Pero una mayor susceptibilidad a nuevas infecciones es uno de los costes ocultos del uso de los antibióticos.

Ahora estamos en condiciones de responder a uno de los principales interrogantes planteados en este libro: ¿afectan a la larga los antibióticos a nuestros microbios residentes? En una época anterior, confiábamos en microorganismos «indicadores» para representar poblaciones microbianas en

general. Un microorganismo indicador es el que se utiliza para estimar la presencia de otras poblaciones de microbios. Por ejemplo, *E. coli* en aguas superficiales es un organismo indicador de una mayor contaminación fecal.

En 2001 mi colega de Suecia y buen amigo, el doctor Lars Engstrand, me invitó a participar en un estudio sobre el modo en que los antibióticos afectan a las bacterias indicadoras que se encuentran en el intestino y en la piel.[\[7\]](#) Utilizamos bacterias colonizadoras comunes que son fáciles de cultivar, *Enterococcus faecalis* para el tubo gastrointestinal y *Staphylococcus epidermidis* para la piel. Nos preguntamos si las personas que reciben un antibiótico macrólido —en este caso, claritromicina— como parte de un tratamiento de una semana para erradicar *H. pylori* del estómago mostrarían un aumento de las bacterias resistentes a los macrólidos en otras partes internas y externas del cuerpo.

Por desgracia, el experimento dio el resultado esperado. Antes de que los sujetos recibieran el antibiótico, tenían muy pocos *Enterococcus* y *Staphylococcus epidermidis* resistentes a los macrólidos, al igual que los sujetos de control, que no fueron tratados. Las cosas fueron diferentes para los individuos del estudio que recibieron el antibiótico. Inmediatamente después del tratamiento, el número de microorganismos indicadores de resistencia a los macrólidos aumentó de manera radical tanto en las heces como en la piel, pero estos cambios no se produjeron en los sujetos, no tratados, de control.

Aun así, nuestra pregunta principal era cuánto tiempo durarían estas multiplicaciones de microorganismos resistentes a los antibióticos sin una exposición ulterior a los macrólidos. Los resultados fueron aleccionadores. En los sujetos tratados, pero no en los de control, encontramos tres años más tarde *E. faecalis* resistentes, y pasados cuatro, que es cuando terminaron los estudios respectivos, *S. epidermidis* igualmente resistentes, de modo que no sabemos cuánto tiempo habrían persistido los microorganismos. Encuentro

muy llamativo que un tratamiento con antibióticos de una semana de duración llegue a tener como resultado la presencia de microorganismos resistentes más de tres años después y en sitios muy alejados del objetivo previsto del antibiótico.

También queríamos saber si las cepas presentes al principio del estudio eran las mismas que se identificaron tres años después, o si habían sido reemplazadas por unas nuevas de la misma especie. Utilizando técnicas de identificación de ADN, descubrimos que, al principio del estudio, cada uno de los sujetos de control tenía unas pocas cepas de *Enterococcus* diferentes que en su mayor parte estaban presentes tres años después. Sin embargo, en el grupo tratado, las cepas presentes antes del tratamiento desaparecieron en gran parte y fueron reemplazadas por otras, y en el transcurso de los tres años del estudio continuaron apareciendo cepas con nuevas características genéticas. En otras palabras, no solo habíamos provocado una selección para la resistencia (que persistió), sino que habíamos desestabilizado poblaciones previas de *Enterococcus*. No sabemos si esas nuevas cepas habían estado presentes todo el tiempo como poblaciones menores o si fueron adquiridas, pero, en cualquier caso, la semana del tratamiento con antibióticos tuvo un efecto a largo plazo y en modo alguno deliberado sobre la estabilidad de las cepas particulares de nuestro microorganismo indicador.

A partir del tipo de estudio que realizamos, no podemos decir si tales cambios conducen a la enfermedad. Si hay un efecto, predigo que el riesgo en la mayoría de las personas sería pequeño en circunstancias normales, pero desconocemos el efecto acumulativo de muchos miles de millones de dosis de antibióticos dadas a cientos de millones de personas. Los tratamientos generalizados sin duda mejoran la población de genes de la resistencia, incluidos los que pueden saltar de nuestras bacterias amigas a patógenos recién adquiridos. Sin embargo, los experimentos con *Salmonella* en ratones,

el brote de Chicago y la actual epidemia de infecciones por *C. diff* nos muestran que el tratamiento previo con antibióticos aumenta la susceptibilidad a los patógenos. Este es otro coste oculto de cambiar nuestro ecosistema interno.

Ya debería estar claro que incluso los tratamientos breves con antibióticos pueden provocar a la larga cambios en los microbios que colonizan nuestros cuerpos. La recuperación o rehabilitación completa de las bacterias saludables no está en modo alguno garantizada, a pesar de la creencia, mantenida durante mucho tiempo, de que eso era posible. Pero esta no es mi única preocupación. También temo que algunos de nuestros microorganismos residentes —a los que considero especies de contingencia— puedan desaparecer por completo.

Investigaciones recientes demuestran que tenemos una pequeña cantidad de especies muy abundantes y una gran cantidad de especies mucho menos comunes.^[8] En el colon, por ejemplo, podemos tener billones de *Bacteroides* y solo un millar o menos de células de otras especies. No estamos seguros de cuántas especies raras o de contingencia alberga cualquiera de nosotros, pero si tuviéramos solo cincuenta o sesenta células de un tipo particular, sería muy difícil detectarlas entre billones de otras bacterias.

La situación me recuerda a *¿Dónde está Wally?*, un libro infantil que muestra a montones de personas ocupadas en su trabajo o jugando mientras un personaje, Wally, está escondido entre la multitud. La tarea del niño es encontrarlo. Si Wally fuera un microbio raro y desapareciera, es posible que no lo notáramos en absoluto a menos que lo buscásemos ex profeso. Cuando tomamos un antibiótico de amplio espectro, que es el tipo prescrito con mayor frecuencia, puede ocurrir que estos microbios sean eliminados por completo.

El punto crítico es que, una vez que esa población queda reducida a cero, no se recupera. En lo que respecta a nuestro cuerpo, esa especie se ha extinguido.

¿Qué importancia tiene esto? Se supone que la presencia de esas especies insignificantes no tiene consecuencias, pero los microbios emplean una poderosa estratagema para su supervivencia. Cualquier pequeña población de, digamos, unos pocos cientos de células puede aumentar y alcanzar los diez mil millones o más de células al cabo de una semana. El desencadenante de su multiplicación masiva podría ser un componente de algún alimento que hayamos tomado por primera vez y que solo esos microorganismos puedan digerir por tener las enzimas necesarias. Así, favorecidos por un alimento nuevo y exclusivo, el microbio en minoría despierta y se multiplica 1.000.000 por ciento. Esta multiplicación también podría ser buena, porque parte de la energía de ese nuevo alimento capturada por estos microbios puede terminar en el torrente sanguíneo. Pero cuando la comida escasea, que es lo que generalmente ocurría hasta hace bastante poco, y la gente necesita comer plantas o animales antes ignorados, puede ser útil tener un repertorio de enzimas para ayudarnos a metabolizar una amplia variedad de compuestos químicos presentes en los alimentos. Los genes de nuestros flexibles socios, los microbios residentes en nosotros, proporcionarían esas enzimas.

Consideremos ahora cuáles podrían ser las consecuencias si uno de nuestros raros microbios se extinguiera. Imaginemos que es antiguo y ha estado en *Homo sapiens* desde hace doscientos mil años. Una posibilidad es que no tenga importancia. Tal vez ese microbio sea un marginal; que se largue. Otra posibilidad es que sea un organismo de «contingencia». Lo llevamos junto a otros en nuestro equipaje, no para uso diario sino porque es como ese par de botas de senderismo con crampones, útil cuando necesitamos caminar por un glaciar, pero un peso muerto el resto del tiempo. O tal vez sea como el vestido de novia de la abuela, hermoso pero usado solo una vez en cada generación.

La pérdida de tales especies de contingencia podría no tener muchas consecuencias, excepto cuando, de pronto, nos caen glaciares o bodas.

Otra posibilidad es que las necesitemos solo en ciertos momentos de la vida, como el bastón que guardamos en el desván para cuando seamos viejos. En cierto sentido, la pérdida de microbios de contingencia constituye una pérdida de biodiversidad. Supongamos que cada maizal de Iowa tuviera la misma variedad de maíz de alto rendimiento. Durante un tiempo todo iría bien; los campos de cultivo estarían repletos. Pero si surgiera un patógeno —una plaga del maíz— que afectara a esa variedad concreta, todos los campos de maíz de Iowa serían vulnerables a la plaga. En semanas, podríamos pasar de tener maizales exuberantes a ver hectárea tras hectárea de plantas enfermas, y la hambruna estaría a la vuelta de la esquina. Incluso pequeñas reducciones de la biodiversidad pueden hacer a una comunidad mucho más sensible a un patógeno intruso. Y, como demuestran los casos del escarabajo del pino y de *C. diff*, es completamente natural que los patógenos estén siempre presentes, y con otros más en el horizonte.

Una epidemia que brota en un solo lugar pone en riesgo a todo el mundo. Lo hemos visto con la propagación de la gripe. Cuando, en 2009, se identificó en México una nueva cepa, hubo gente de California y Texas que enfermó días después, y otros pocos días más tarde gente de Nueva York. Al cabo de unas semanas, esta particular gripe se había extendido por todo Estados Unidos y el resto del mundo. Tuvimos la relativa fortuna de que no fuera una cepa muy letal, habida cuenta de los cientos de millones de personas a las que infectó. A pesar de su escasa virulencia, miles de enfermos de todo el mundo murieron. Incluso cuando una cepa no es tan virulenta, si miles de millones de personas resultan infectadas, tiene pleno sentido semejante número de muertes. Y si la virulencia es grande, como ocurrió en 1918 y 1919, las muertes se cuentan por millones. También tuvimos suerte con la epidemia de SRAG en 2002, causada

por un virus recién introducido en los humanos a través de animales, probablemente murciélagos. Por fortuna, su propagación de persona a persona no fue muy eficiente. Fue devastadora en algunos sitios, pero desapareció por su incapacidad para transmitirse con éxito entre humanos. Esquivamos esa bala.

Nuestra mayor vulnerabilidad a los patógenos se debe a lo que está ocurriendo en el «pequeño» mundo en que vivimos justo cuando nuestras viejas defensas microbianas se degradan. Tal conjunción propicia estos azotes devastadores, sean en cierto modo locales, como los brotes de *Salmonella* o *E. coli*, o potencialmente más globales. Las consecuencias de semejante escenario son difíciles de imaginar, pero tenemos precedentes para informarnos. En el siglo XIV la peste negra diezmó Europa. No acabamos de entender su causa, pero los cambios en las poblaciones de roedores fueron decisivos en aquella epidemia. Otro factor importante fue el hacinamiento; cincuenta pueblos y ciudades medievales propagaron, como la yesca propaga el fuego, una plaga transmitida por ratas. Duró cuatro años y, cuando terminó, más de un tercio de la población de Europa —unos veinticinco millones de personas— había muerto.

Otra plaga más reciente, el sida, ha afectado a más de cien millones de personas en todo el mundo desde que nos llegó procedente de chimpancés. Por terrible que sea el VIH, la enfermedad no se transmite fácilmente de persona a persona, como un virus de la gripe, por lo que su velocidad de contagio es hasta cierto punto menos atemorizante que una peste de rápida propagación.

Me interesan menos los libros de historia que lo que pueda pasar en el futuro. Las plagas son inevitables dondequiera que las personas se congregan. Esto significa que, con una población global de siete mil millones que está aumentando a razón de ochenta millones al año —la población de Alemania, por ejemplo—, las preguntas pertinentes son qué causará la próxima gran

plaga, a quiénes afectará y cuándo aparecerá. Las medidas de salud pública intentarán reducir al mínimo los costes, pero es posible que nos veamos superados. La gran epidemia de gripe de 1918-1919 mató a decenas de millones de personas en una época sin aviación comercial ni otras formas de transporte masivo y rápido para propagarla. Con una enorme población mundial, que es esencialmente contigua, y con tantos de nosotros con las defensas debilitadas debido a nuestros ecosistemas internos deteriorados, somos vulnerables como nunca antes.

Veo muchos paralelismos entre nuestro clima cambiante y nuestros microbios residentes cambiantes. Las epidemias modernas —el asma y las reacciones alérgicas, la obesidad y los trastornos metabólicos— no solo son enfermedades, sino también señales externas de cambios internos. Podemos ver el problema cuando un niño con un ecosistema microbiano alterado y un sistema inmunitario debilitado encuentra un patógeno leve que puede dañar con facilidad a su páncreas y condenarlo a la diabetes juvenil. O cuando otro niño ingiere cacahuets o gluten, que son adiciones relativamente recientes a la dieta humana. Los cambios en sus microbios residentes y en la maduración del sistema inmunitario conspiran de forma similar para poner a ese niño en riesgo, en este segundo caso, de sufrir fuertes alergias a los frutos secos o al gluten. Como ocurre con el empeoramiento de las temporadas de huracanes que estamos viendo, estos efectos son muy serios, pero también son indicadores de nuestros grandes desequilibrios, de la pérdida de nuestras reservas.

Es probable que un microbio mutado y potencialmente mortal esté ahora viviendo en algún animal en algún lugar del mundo. Puede haber adquirido un nuevo gen que ayude a su propagación. Tal vez acabe en una de las especies animales domesticadas que viven en nuestras abarrotadas granjas no lejos de donde habitamos. Quizá salte a un huésped intermedio, o tal vez ese nuevo

huésped sea humano. En cualquier caso, las nubes de la tormenta ya se están formando.

Por suerte, los humanos estamos en terreno elevado cuando se trata de tales tormentas; nuestros diversos microbios, con sus dos millones de genes, nos ayudan a resistir las enfermedades. Son los guerreros que defienden nuestro hogar fisiológico mientras los protegemos. Sin embargo, estudios recientes indican que algunas personas sanas han perdido entre el 15 y el 40 por ciento de su diversidad microbiana y de los genes que la acompañan.[\[9\]](#)

Este es el mayor peligro a que nos enfrentamos, los patógenos causantes de epidemias ante las cuales estamos indefensos. La teoría ecológica nos dice que las personas cuyas bacterias residentes han sido alteradas serán las más vulnerables. En igualdad de condiciones, el asmático, el obeso y quien padezca alguna de las epidemias modernas serán los que estén en mayor riesgo de sucumbir. La historia y la prehistoria humanas están marcadas por plagas anteriores, y el mundo se hallaba entonces más desconectado. Los estudios genéticos indican que venimos de una pequeña población fundadora; nuestros ancestros quizá fueran supervivientes de algún cataclismo anterior que posiblemente estuviera relacionado con un cambio climático. Pero, por controvertida que en nuestros días sea la cuestión del cambio climático, el calentamiento global podría no ser nuestra mayor preocupación.

A menos que cambiemos nuestros hábitos, nos enfrentamos a un «invierno antibiótico», un peligro mucho mayor, una plaga mundial que no podemos detener. La biología de las poblaciones está contra nosotros; ya no estamos protegidos por el aislamiento, sino que ahora vivimos en un mundo muy conectado y somos miles de millones, y muchos millones de nosotros vivimos hoy con las defensas degradadas. Cuando llegue la plaga, podría ser rápida e intensa. Sin un terreno elevado, y con un río cuyas orillas naturales se desbordan, no hay dónde refugiarse. Todo este riesgo lo habrá agravado lo que

retrospectivamente veremos como nuestra manera, tan pródiga como insensata, de abusar de los antibióticos. Como investigador centrado en problemas de salud como la diabetes y la obesidad, la razón más importante por la que estoy haciendo sonar la alarma es mi temor a un catastrófico «invierno antibiótico».

Hemos hablado de una era preantibiótica y de otra antibiótica; si no nos andamos con cuidado, pronto nos veremos en una era posantibiótica. Este tema se halla ahora en el foco de atención de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, y comparto su preocupación. Pero estoy pensando en un concepto diferente: no solo en el fracaso de los antibióticos debido a la resistencia, sino también en la mayor vulnerabilidad de millones de personas fruto de un ecosistema degradado. Ambas cosas van de la mano, pero, en un mundo interconectado, la segunda es un diluvio que espera su momento y que crecerá día tras día.

Soluciones

El pasado verano, una pariente me llamó para hablarme de un sarpullido que le había salido en una pierna. Me envió por correo electrónico una foto que mostraba una mancha roja de unos cinco centímetros de diámetro con un punto oscuro en el centro y un contorno que parecía marcado con un rotulador. Se parecía a una diana. Como era verano y se había quedado en Connecticut, me vinieron al instante a la mente estas palabras: «enfermedad de Lyme».

Le recomendé que empezara inmediatamente a tomar antibióticos.^[1] Tomó la medicación todos los días hasta que desapareció la lesión y durante varios días más, incluso después de mejorar, para completar el tratamiento.

Como esperaba, la medicación curó la infección, dejándonos a los dos contentos de tener antibióticos eficaces. Yo quiero dejarlo así. No estoy en contra de los antibióticos de la misma manera que no estoy en contra de los helados, ambos excelentes para cumplir su propósito. Pero a veces puede haber demasiado de algo bueno. La prescripción excesiva de antibióticos y el exceso de confianza en las cesáreas son problemas que necesitan una solución urgente.

Las soluciones van desde lo personal —las actitudes que adoptamos y las decisiones que cada uno puede tomar— hasta lo institucional —los tipos de políticas que los altos cargos médicos o el Gobierno deben adoptar y los tipos de investigación que deben priorizarse—. A veces, las fronteras entre lo personal y lo institucional son difusas, como en el caso de los antibióticos.

Primero debemos refrenar nuestro apetito de estos potentes medicamentos. Este es el paso más grande, sencillo y practicable que podemos dar a corto plazo. No hará retroceder el reloj, pero podría ayudar a ralentizar la carnicería que diariamente cometemos con nuestra diversidad microbiana.

Cada uno de nosotros puede asumir su propia responsabilidad en relación con el uso de los antibióticos. Podemos decirle a nuestro médico que preferimos esperar unos días antes de tomar amoxicilina para una tos que ha durado una semana. O esperar otro día antes de pedir una receta para nuestro hijo acatarrado. Podemos resistirnos a que nuestro médico ponga un rápido remedio a nuestra inquietud. Sin la presión de los padres, un médico puede formarse un mejor juicio sobre la necesidad de un antibiótico.

Podemos decirle a nuestro dentista que no queremos tomarlos a menos que nos convenza de sus beneficios frente a riesgos potenciales. El axioma de la buena medicina (y de la odontología) es «no perjudicar». Como no habíamos calculado adecuadamente el daño que pueden hacer los antibióticos, nos desentendimos de ellos. Muchas afecciones dentales se tratan mejor con intervenciones y medidas de higiene bucal.

Dejemos de usar tantos desinfectantes en nosotros y en nuestros hijos. El ingrediente clave en estos productos, el triclosán, no es un antibiótico, pero mata a las bacterias por contacto.^[2] ¿Qué tiene de malo el uso del agua y el jabón? Yo uso desinfectantes solo cuando estoy en el hospital atendiendo a pacientes y durante la temporada de gripe. La mayoría de las bacterias de mi piel han estado viviendo conmigo durante años. Las conozco, y ellas me conocen a mí. Podría recibir bacterias de otras personas, por ejemplo, las que hay en las barras del metro. Claro que no me llevo los dedos a la boca después de tocarlas, pero tampoco uso desinfectantes. Me preocupa que pueda eliminar las bacterias buenas, las que me ayuden a combatir las malas con las que me encuentre.

Volvamos a la pregunta de lo que conviene hacer cuando un hijo se nos ha puesto enfermo. No digo que haya que esperar de brazos cruzados en todos los casos. A veces, los niños se ponen bastante enfermos y deben ser examinados de inmediato. Se quejan mucho, tienen fiebre alta y respiran mal. O se muestran apáticos y no responden con normalidad a la luz o a los sonidos. Pueden tener hinchado el vientre. Pueden sufrir fuertes diarreas o una gran erupción. Estas son verdaderas emergencias.

En momentos como estos, los padres deben recordar cuidadosamente los hechos diarios que conducen a la aparición de los síntomas y decirle al médico todo lo que recuerden. Después del examen, que puede incluir análisis de sangre y radiografías, muchos niños enfermos de gravedad necesitarán un tratamiento inmediato con antibióticos para evitar daños permanentes y aun salvar sus vidas. Sería un error terrible que un médico retrasara ese tratamiento porque le preocupen los daños que pueda causar a los microbios residentes. Las infecciones bacterianas serias siempre estarán con nosotros.

Los médicos se enfrentan así a un dilema: los antibióticos son vitales y, sin embargo, los que se prescriben cada año a los niños estadounidenses —más de 41 millones de tratamientos en 2010— son demasiados.^[3] La mayoría de ellos no los necesitan.

Los pediatras y otros asistentes sanitarios deben estar instruidos para pensárselo dos veces antes de prescribir antibióticos. Necesitan sopesar con cuidado cada situación. ¿Es esta una infección peligrosa o es más probable que sea leve y desaparezca por sí sola en la gran mayoría de los niños?

Este juicio no es una tarea sencilla. Pueden requerirse años de experiencia para llevar a cabo exámenes verdaderamente minuciosos. Para el médico con prisas es mucho más fácil extender una receta para todos los que entran en la consulta con secreción nasal, dolor de garganta o tímpanos enrojecidos. Un médico necesita más tiempo para examinar a conciencia a un niño, discutir con

uno de los padres por qué se debe evitar el antibiótico, responder a preguntas, explicar los signos preocupantes y decir: «Llámeme por la mañana si el niño no mejora».

Además de una formación mejor, los pediatras necesitan un sueldo mejor. Paradójicamente, los médicos de atención primaria de nuestros hijos —los que están en primera línea y reciben decenas de miles de visitas de padres con sus hijos— se encuentran entre los peor pagados de Estados Unidos. Algo falla en nuestro sistema cuando el médico que realiza un breve procedimiento de diagnóstico —algún examen con rayos X, por ejemplo, o una operación de quince minutos— recibe un sueldo varias veces mayor que los que toman decisiones cruciales sobre la salud de nuestros hijos.

Es preciso que los pediatras reciban un sueldo suficiente para que evalúen metódicamente a los niños que les traen y se sientan recompensados por tomarse el tiempo necesario para discutir cada diagnóstico con los padres. Dado que nuestro sistema actual subestima este tipo de atención, no es de extrañar que el 70 por ciento de los niños que llegan con lo que se considera una infección respiratoria salgan con un antibiótico.

Muchos padres bien informados y muchos médicos y enfermeras buenos están tratando de cambiar estas actitudes y prácticas, pero nuestro sistema conspira contra ellos. En todas partes hay sesgos inconscientes. Pensamos que acortar las visitas de rutina a veinte, quince e incluso diez minutos ahorrará dinero, cuando la verdad es que, con menos tiempo para que los médicos examinen a los pacientes y para pensar, estamos incurriendo en costes mucho mayores debidos a pruebas excesivas y tratamientos innecesarios.

Médicos y pacientes también deben ser conscientes de la manera en que las costumbres autóctonas repercuten en la cantidad de prescripciones. Los habitantes del Sur reciben un 50 por ciento más de tratamientos con antibióticos que los de los estados del Oeste.[\[4\]](#) Dudo que haya una diferencia

del 50 por ciento en la incidencia de infecciones bacterianas en estas regiones. Como sucede con las tasas de cesáreas o episiotomías, tales diferencias reflejan variaciones en la práctica de la medicina.

Cuando hablo con colegas sobre lo que tiene que pasar para que haya un cambio de actitud en nuestras prácticas médicas, se muestran muy pesimistas. Los horizontes de tiempo, dicen, son penosamente lejanos. Los hábitos están arraigados. A la gente la aterrorizan los gérmenes. A los médicos les gusta sentirse poderosos y, al mismo tiempo, tienen miedo de ser demandados. Los reguladores gubernamentales temen las decisiones difíciles, que podrían provocar controversias políticas o poner en peligro sus carreras. Las aseguradoras y el Gobierno pagan a los sistemas de salud para mandar, no para negar un tratamiento. Y las compañías farmacéuticas están satisfechas con un *statu quo* que les proporciona succulentos beneficios con pocas inversiones, o ninguna.

Aun así, tengo la esperanza de que el cambio vendrá mucho antes de lo que piensan los pesimistas. Creo que nos hallamos en un punto de inflexión. Como he dicho en el capítulo anterior, el director de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades convocó recientemente una conferencia de prensa para centrarse en la resistencia a los antibióticos; las revistas están llenas de historias sobre casos horribles de infecciones que los resisten, y muchas personas empiezan a darse cuenta de que la «germofobia» tiene serios inconvenientes. Cuando se consideran los costes reales y los escasos beneficios, las acciones sencillas se vuelven más sensatas.

Los gobiernos pueden hacer más para controlar el uso de antibióticos. Los franceses ofrecen un ejemplo brillante. En 2001, Francia tenía la tasa más alta de prescripciones de antibióticos de todos los países de Europa, lo cual hizo

que sus agencias de salud pública tomaran cartas en el asunto.[\[5\]](#) En 2002, el Seguro Nacional de Salud lanzó «el plan nacional para preservar la eficacia de los antibióticos», cuyo único objetivo era prevenir la propagación de microorganismos resistentes a los antibióticos.

Por supuesto que, para reducir la resistencia, se tuvo que reducir el uso. Aunque los pacientes hospitalizados recibían muchos antibióticos, más del 80 por ciento se prescribían a las personas no hospitalizadas. Este fue el motivo para intervenir. El objetivo principal era reducir el uso de antibióticos en niños para infecciones víricas de las vías respiratorias. Los funcionarios de sanidad se centraron en los meses de invierno, cuando suele producirse la mayoría de estas infecciones.

«Les antibiotiques, c'est pas automatique!», era el título de la campaña que tenía como objetivo cambiar simultáneamente la mentalidad de los pacientes y los médicos. Como Francia tenía un banco de datos centralizado de las recetas presentadas en las farmacias, los funcionarios de salud pudieron examinar una gran muestra entre 2002 y 2006, años durante los cuales se extendieron 453 millones de recetas de antibióticos —casi 10 millones al mes— para un país de 60 millones de habitantes. Una cantidad enorme de antibióticos.

Una vez concluida la intervención entre 2006 y 2007, la tasa de prescripciones había disminuido un 26 por ciento. Esta reducción, que se impuso en toda Francia, sirvió para casi todas las clases de antibióticos administrados a gente de todas las edades, no solo a los niños. Pero fue sobre todo eficaz en niños menores de tres años, cuyas tasas anuales de prescripción bajaron de unos 2,5 a 1,6 tratamientos por niño, un descenso del 36 por ciento.

Otras autoridades sanitarias de Francia han ido más lejos. Una campaña piloto efectuada en los Alpes franceses bajo el lema «Antibióticos, solo cuando sea necesario»[\[6\]](#) fue el siguiente paso lógico; del «no es automático» a «solo cuando sea necesario». Si Estados Unidos adoptara un programa

similar, también podríamos abandonar poco a poco nuestra adicción. El uso de antibióticos en los niños ha bajado ya de su punto máximo, quizá un 20 por ciento, según los programas originalmente destinados a disminuir la resistencia a estos medicamentos. Los programas incluyen en su mayoría la educación de los médicos y demás personal sanitario de atención primaria para que eviten el reflejo de sacar sus recetas. Y en Suecia, un país muy desarrollado y sofisticado en asuntos médicos, la prescripción ambulatoria es de «solo» 388 recetas por mil personas frente a las 833 de Estados Unidos.[\[7\]](#) Sus tasas de prescripción de antibióticos, que son menos de la mitad de las nuestras, demuestran que la reducción es posible sin demasiado riesgo para la salud.

Hay algo más que el Gobierno puede hacer para reducir el abuso de los antibióticos: impedir que los ganaderos se los den a los animales cuyos productos —carne, leche, queso, huevos— consumimos. La propagación de los antibióticos a nuestra comida y al agua que bebemos es perfectamente evitable. Debemos establecer una fecha, o una serie de fechas, con requisitos cada vez más estrictos para prohibir esta práctica.

Para los consumidores, esto supone que los precios de la carne, los huevos, la leche y el pescado subirán un pequeño porcentaje. En comparación, ya estamos pagando el precio de los antibióticos en los alimentos con la propagación de organismos resistentes y la disminución de la utilidad de nuestros antibióticos, y probablemente estemos contribuyendo a nuestras costosas epidemias de alergias, autoinmunidad y problemas metabólicos. En el futuro, podremos pagar en el supermercado o hacerlo en las clínicas a través de las primas de seguros, los impuestos y los menoscabos de nuestra salud personal.

A finales de 2013, la Agencia de Alimentos y Medicamentos anunció que daría los primeros pasos para retirar los antibióticos que promueven el crecimiento del ganado. Este cambio se basaba en la amenaza de las bacterias resistentes que viajan de los animales a los humanos, pero tendría el beneficio colateral de reducir los residuos de antibióticos en nuestros alimentos y en el agua potable. Aunque esta es una acción importante en la dirección correcta, debemos presionar a la Agencia de Alimentos y Medicamentos (y a la industria), porque, en caso de no velar por el cumplimiento estricto de esta medida, los productores podrían utilizar cantidades similares de antibióticos para «tratar enfermedades» del ganado.

Pero no nos limitemos a los antibióticos. Los productores de alimentos están autorizados a vender sus productos con niveles detectables de agentes antiparasitarios, insecticidas y hormonas. Es curioso que para ciertas hormonas, como la testosterona y el estrógeno, no hay límites establecidos, debido a lo que textualmente dicen las regulaciones de la Organización Mundial de la Salud: «Los residuos resultantes del uso de esta sustancia como promotora del crecimiento de acuerdo con las buenas prácticas de la cría de animales es poco probable que represente un riesgo para la salud humana». ¿Es esta una norma apropiada para nosotros?

La forma de desarrollar los nuevos antibióticos también necesita una revisión. Para ilustrarlo podemos remontarnos a hace casi un siglo, cuando Paul Ehrlich, el pionero de la teoría de los gérmenes, experimentó con cientos de compuestos hasta que encontró el Salvarsán, un derivado más seguro del arsénico, que fue su «santo remedio» para la sífilis. El compuesto era bueno solo para esta enfermedad. Cuando alguien tiene un absceso en la piel, puede haber estado expuesto a muchas bacterias, pero casi siempre domina un solo

microbio en la infección. Si la terapia se restringe a ese único germen, mejorará.

Sin embargo, durante más de setenta años las empresas farmacéuticas han buscado agentes de «amplio espectro» que matan a muchos tipos de microbios. Este enfoque tiene numerosas ventajas. Cuando alguien está enfermo —de neumonía, de una infección urinaria o a causa de una herida infectada—, el médico puede comenzar enseguida el tratamiento con un medicamento que mate a todos los gérmenes patógenos que pueda haber. Y si de vez en cuando un medicamento no lo cubre todo, puede agregar un segundo y, más rara vez, un tercero. Esto funciona la mayoría de las veces. Pero, cuanto más amplio es el espectro de los antibióticos y más se utilizan, tanto mayores son los efectos colaterales sobre nuestras bacterias residentes.

Hay dos problemas en relación con los medicamentos de espectro reducido. En primer lugar, son muy pocos. Es necesario crearlos y probarlos. Si queremos un antibiótico específico para *Streptococcus pneumoniae*, tenemos que identificar en este microorganismo un blanco que muy pocas bacterias, si es que hay alguna, compartan. Lo mismo para *Staphylococcus aureus*.

En segundo lugar, incluso si tuviéramos un antibiótico para cada una de las treinta o cuarenta especies que causan la mayoría de las infecciones bacterianas en humanos, no sabríamos cuál usar en ningún caso concreto. El paciente que tose no viene con un cartel que diga «Estoy infectado por *Streptococcus pneumoniae*». En estos momentos, nuestras pruebas diagnósticas son lentas, y pueden llevarnos días o más tiempo. Los médicos necesitan pruebas rápidas que les permitan tomar muestras de sangre, esputo, aire exhalado u orina para encontrar la firma química de microorganismos particulares. Con esa información, el médico puede consultar un vademécum y buscar el mejor agente de espectro reducido para la enfermedad.

El lado bueno es que debería ser relativamente sencillo desarrollar los

agentes de espectro reducido. Necesitaríamos centrarnos cada vez en un solo organismo y experimentar con compuestos químicos o incluso bacteriófagos (virus que atacan a bacterias). Los bacteriófagos, que podemos reproducir por billones, pueden hacer el mismo trabajo que los antibióticos, pues han estado luchando (y conviviendo) con bacterias durante miles de millones de años. Actualmente asesoro a una empresa que está desarrollando un tipo de medicamento con virus similares a los fagos, porque creo que nos permitirá crear un nuevo arsenal de agentes de espectro reducido.

También podemos aprovechar los avances de más de una década de genómica. Hemos descifrado la secuencia genética de las principales bacterias patógenas. Sabemos qué genes se encuentran en cada microorganismo y conocemos la estructura potencial de los productos que fabrican; es como si tuviéramos un mapa que nos guiase en la búsqueda del tesoro enterrado. Podemos buscar genes que sean específicos de *S. pneumoniae*. Podríamos encontrar inhibidores específicos de enzimas particulares y crear un antibiótico «de diseño».

El lado malo es que estos nuevos medicamentos serán caros. Para que los fabricantes recuperen lo desembolsado, cada tratamiento de cinco a diez días con antibióticos de espectro reducido prescritos a relativamente pocas personas tendría un precio de miles de dólares frente a las decenas de dólares que cuestan hoy los de amplio espectro. Dado nuestro actual modelo económico, esto no es factible. La industria farmacéutica se centra en el desarrollo de medicamentos que millones de personas han tomado durante años —como las pastillas para la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardíacas y su prevención— o de medicamentos muy costosos para pacientes con cáncer.[\[8\]](#)

En cuanto a los diagnósticos, ha habido una mejora significativa en los últimos tiempos. En la actualidad se están desarrollando nuevos perfiles de

pruebas diagnósticas capaces de distinguir mucho mejor entre infecciones víricas y bacterianas identificando agentes específicos.[\[9\]](#) Y han entrado en el mercado un nuevo tipo de diagnósticos que utilizan las respuestas inmunitarias del huésped como indicadores del microorganismo que está causando el problema.[\[10\]](#) Ambos recursos se encuentran en sus primeras etapas, pero el camino hacia su uso generalizado es claro. El único problema es el dinero.

Aun así, a largo plazo puede resultar más caro ignorar la necesidad de mejores diagnósticos y antibióticos de espectro reducido. Si tomar antibióticos en las primeras etapas de la vida es la causa de una parte de los casos de obesidad, diabetes juvenil, asma y otras afecciones, ¿cuál es en dólares el coste de por vida de estas enfermedades, por no mencionar el sufrimiento y los años perdidos?

Podemos pagar ahora para prevenir o podemos pagar más tarde para tratar. Los medicamentos y los diagnósticos que propongo serían bienes públicos con valor para la salud de casi todo el mundo en el futuro. Es como la construcción de carreteras. Digamos que necesitamos una entre Los Ángeles y Phoenix. Nadie puede costearla solo, pero si la construimos colectivamente por medio de los impuestos tendremos la Interestatal 10. La calidad de vida ha mejorado mucho para los que viven allí, y quizá poco para aquellos a los que algún día nos gustaría viajar a gran velocidad por el desierto. Del mismo modo, necesitamos una iniciativa nacional o internacional para desarrollar las formas de diagnóstico y las terapias que necesitamos. Vivimos en un mundo muy interconectado. Me sorprendió saber que el uso de antibióticos en China es aún mayor que en Estados Unidos.[\[11\]](#)

Las cesáreas son otra práctica médica utilizada en exceso que puede beneficiarse de ciertos cambios personales e institucionales. Una mujer en edad fértil debería tomarse con cautela la opción de la cesárea. ¿Es lo mejor para su hijo? Puede preguntarle a su médico si es absolutamente necesario. Es

obvio que, si el médico le dice que necesita una cesárea de emergencia para salvar la vida de su hijo o la suya, entonces no habrá duda.

Hace poco hablé con una amiga cuya hija estaba a punto de dar a luz. Ella conocía mi postura.

—Y recuerda, nada de cesárea... —le dije al final de nuestra conversación.

—Solo si es absolutamente necesario —añadió ella—. Si le practican una cesárea, o ella o yo usaremos la técnica de la «gasa en la vagina» e inocularemos al niño nosotras mismas.

La técnica de la «gasa en la vagina» es una práctica que mi esposa, Gloria, está estudiando en Puerto Rico. La idea es simple. Como un niño nacido por cesárea se queda sin los microbios presentes en la vagina de la madre, se le pueden inocular de forma artificial. La madre o un ayudante coloca una gasa en la vagina para que recoja las secreciones cargadas de bacterias y luego, justo después del nacimiento, frota suavemente con ella la piel y la boca del recién nacido. No es del todo lo mismo que un parto vaginal, pero microbiológicamente es un paso en la dirección correcta.

Creo que la técnica de Gloria, o alguna variante, será una práctica habitual en pocos años. Esto no quiere decir que sea perfecta o que no cause nuevos problemas. Algunos niños contraen infecciones de sus madres. Estas las habrían tenido en cualquier caso, pero siempre quedará la sospecha de que la técnica del frotis las causó. Debemos examinar a las madres para detectar posibles patógenos, y si empezamos a frotar rutinariamente a los recién nacidos por cesárea, tendremos que monitorizar los resultados en todos los espacios de tiempo relevantes, incluido el largo plazo. Tal vez algún día sepamos cuáles son los organismos maternos esenciales que debemos transferir al recién nacido, pero yo lo dudo. En mi opinión, la mayoría de ellos, en toda su diversidad y pluralidad, pueden ser útiles.

Mientras tanto, los profesionales de la salud empiezan a aceptar la

necesidad de un cambio. Predigo que los médicos serán más cautelosos al abogar por las cesáreas a medida que aprendan más sobre sus consecuencias. Conforme aumenten los datos, los hospitales y las compañías de seguros serán más reacios a aceptar las altas tasas de cesáreas. Un día, los padres de un hijo que haya desarrollado un problema atribuido a una cesárea —como la obesidad, la diabetes juvenil o el autismo— podrán demandar al médico y al hospital por mala praxis. Esto atraerá la atención de la gente. Actualmente, el miedo a ser demandado es por no hacer algo; no hacer una radiografía, no prescribir un antibiótico o no practicar una cesárea. Pronto existirá el temor de ser demandado por acciones innecesarias e injustificadas. El miedo es uno de los grandes igualadores.

Cuando viajo por el país hablando de los microbios perdidos, mucha gente me pregunta qué pienso de los probióticos. ¿Son tan buenos como dicen? ¿Cuándo hay que tomarlos y para qué enfermedades?

Hace unos años, una colega —una mujer sana de sesenta y tantos años— se despertó retorciéndose de dolor en la parte inferior del abdomen. Tenía fiebre y le preocupaba que pudiera necesitar una operación. Pero, después de un análisis de sangre y unas radiografías, se le diagnosticó diverticulitis, una inflamación de la parte inferior del intestino. Es un padecimiento relativamente común, sobre todo en personas mayores, pero nadie sabe de verdad qué lo causa.[\[12\]](#) A menudo requiere hospitalización, y por lo general desaparece si se suspende la ingestión de alimentos, se deja descansar al intestino y se sigue un tratamiento con antibióticos.

¿Por qué antibióticos? Porque funcionan. La explicación es que, al suprimir la «flora» intestinal general, o ciertos agentes particularmente nocivos pero no especificados, la inflamación remite. Es probable que esto sea correcto, pero

faltan detalles.

En el caso de mi colega, el terrible dolor volvió cinco veces en episodios separados. Temía que le estuviera sucediendo algo horrible. Tras el quinto episodio, consultó a un gastroenterólogo, quien le recomendó que tomara un probiótico. Ella lo toma todos los días y no ha tenido episodios en los últimos dos años.

¿Coincidencia? Tal vez sí, tal vez no. Cuando, mucho más tarde, me contó lo que le sucedió, me alegró oírle decir que un probiótico funcionaba en su caso. Es de suponer que esos cultivos modificaron algún tipo de equilibrio microbiano en los intestinos. Pero la verdad es que no podemos explicar sus mecanismos de acción, si es que hay alguno, porque no podemos ver directamente la dinámica interior del intestino humano.

A pesar de la historia de éxito de mi colega, en general soy escéptico acerca de los numerosos asertos que rodean a todos los probióticos que se venden en comercios de alimentación, farmacias y tiendas especializadas. No se han hecho pruebas con ellos. En nuestro país libre, resulta que la publicidad en torno a los probióticos no es sino un tipo de libertad de expresión. Los envases hacen todo tipo de afirmaciones vagas sobre lo saludables que son, pero en la mayoría de los casos no se han realizado pruebas rigurosas para demostrar que los ingredientes son realmente efectivos.

La definición de «probiótico» es amplia, pero también lo son los diferentes tipos de cultivos bacterianos vendidos en comercios. Unas veces constan de una sola cepa de bacterias, y otras de varias mezcladas. Se venden como líquidos, polvos o ungüentos. En ocasiones, los que en apariencia se componen de las mismas cepas, se venden bajo distintas etiquetas con diferentes textos que alaban sus beneficios. Algunos de estos cultivos fueron originalmente aislados de la leche y de productos lácteos; otros, como los de *Bifidobacter*, tienen su origen en bebés humanos, y unos terceros proceden de

adultos. Abundan las combinaciones. Es el Salvaje Oeste; su campo está desregulado casi por completo.

Lo mejor que puedo decir es que por lo general son seguros; pueden tomarse como se toma cualquier comida, y si uno es una persona normal y suele estar sano, el riesgo de tener algún problema es mínimo. Pero ¿funcionan? Mucha gente jura que sí, por lo que seguramente los habrá que, en alguno grado, funcionen, pero no puedo decir cuáles.

Y luego están los prebióticos. A diferencia de los probióticos vivos, los prebióticos son compuestos químicos que estimulan el crecimiento de los microorganismos considerados beneficiosos. En la leche humana, por ejemplo, los prebióticos abundan de forma natural —como he expuesto más arriba—, entre ellos pequeñas moléculas de azúcar que solo pueden utilizar determinadas bacterias presentes en el tubo digestivo de los recién nacidos. Su presencia en la leche materna está destinada a favorecer el crecimiento de las primeras bacterias, o bacterias fundadoras, que colonizan el intestino en su etapa más temprana. Los químicos han utilizado estos y otros compuestos como prebióticos para estimular aquellas que las personas ya tienen en el intestino.

Los simbióticos son mezclas de probióticos y prebióticos. El prebiótico aumenta las posibilidades de que el probiótico colonice los intestinos en mayores cantidades y durante más tiempo.

La teoría que está detrás de los probióticos, los prebióticos y los simbióticos es atractiva, pero el modo en que hoy se utilizan apunta al efecto placebo. Los médicos solían dar comprimidos de azúcar o inyecciones de agua salada o de vitamina B₁₂ (a personas que tenían niveles normales de esta última), y los pacientes, creyendo que estaban recibiendo medicamentos reales, se sentían mejor. Se sabe que los placebos son eficaces. Funcionan en muchas personas, particularmente en afecciones en que la actitud desempeña

algún papel, como el dolor lumbar. El dolor, que puede ser insoportable, a veces no sería más que una opinión sobre el estado del propio cuerpo.

Algunos productos aseguran que nos sentiremos mejor, más sanos y con más energía. Pero este objetivo es vago, difícil de definir y aún más difícil de probar. ¿Cómo sabe uno que se siente mejor? Y, lo más importante, ¿comparado con qué?

Cuando alguien va a una tienda de alimentos saludables en busca de probióticos, el mismo acto de dirigirse a ella indica que está buscando algo para que le haga sentirse mejor. Cuando compra el producto, cree que este lo ayudará, y el efecto placebo empieza a manifestarse.

No sabremos si estos productos hacen más bien que los placebos hasta que realicemos ensayos clínicos enmascarados. En ellos se administraría a los sujetos un probiótico o un placebo con el mismo aspecto, olor y sabor sin que sepa cuál es cuál. El estudio observaría los efectos en la salud, si los hay, de cada tratamiento. Lamentablemente, son pocos los ensayos de esta naturaleza hechos con rigor. Los fabricantes que ganan dinero vendiendo probióticos no están dispuestos a pagar por tales estudios.

Otra afirmación es la de que un probiótico ayudará a la curación de una enfermedad específica, como una colitis ulcerosa o un cáncer, o a acelerar la recuperación de una gripe. Estas afirmaciones son, por su propia naturaleza, más fáciles de comprobar. Con todo, pocos de los ensayos bien hechos que se conocen prueban su eficacia.

No es difícil saber por qué. Ciertas enfermedades, por ejemplo la colitis ulcerosa, siguen un curso variable, tanto individual como entre pacientes. Un estudio requeriría un gran número de pacientes, tal vez un centenar o más, para poder descubrir la variación y observar cualquier efecto sustancial. Y eso sería costoso.

No estoy desestimando los probióticos. De hecho, creo que serán muy

importantes en el futuro para la prevención y el tratamiento de enfermedades, pero hace falta una base científica mucho más sólida que confirme su eficacia. [13] Exactamente, ¿qué microorganismos debemos devolver a nuestro cuerpo? Porque las bacterias de una persona pueden ser distintas de las de otra. ¿Cómo sabemos cuáles han desaparecido de una persona y cuáles están en peligro de extinción? Dado que los antibióticos suprimen o eliminan algunos microbios, predigo que en años venideros daremos probióticos a la gente como una forma de atención estándar para acompañar un tratamiento necesario con antibióticos. Pero primero debemos saber con qué microbios estamos tratando.

Recordemos el trágico caso de Peggy Lillis, la mujer sana que murió de una infección por *C. diff*. Este terrible problema sigue dándose, pero recientemente una nueva técnica ha demostrado un éxito notable en el tratamiento de personas con múltiples recaídas en esta enfermedad.

Se llama trasplante de microbiota fecal (TMF) y consiste en transferir heces de una persona a otra. Desde luego, la sola idea de este procedimiento es repulsiva, pero ha salvado vidas, especialmente de personas con infecciones recurrentes por *C. diff*.

Para administrar este tratamiento, el médico obtiene una muestra fecal, un movimiento intestinal reciente de una persona sana, que podría ser un familiar del paciente o alguien que es solo un donante «bueno» cuyas heces ya han ayudado a muchos otros. El médico prepara una especie de lodo en una solución salina y luego introduce el oscuro y opaco líquido resultante en el paciente con la infección por *C. diff*. La transferencia se realiza a través de un tubo de plástico o por endoscopia a través de la nariz hasta el estómago o el duodeno, o bien en la dirección opuesta, mediante una colonoscopia o un enema en el recto.

Aunque la práctica evoca imágenes desagradables, funciona. Algunos médicos la han estado utilizando durante algunos años, y en 2013 se publicó un estudio fundamental y llamativo procedente de los Países Bajos en la muy leída revista *New England Journal of Medicine*.[\[14\]](#) Los investigadores realizaron un ensayo clínico aleatorio en pacientes que sufrían infecciones recurrentes por *C. diff*; se ofreció a los participantes la opción de ser tratados convencionalmente con antibióticos o con una transferencia fecal. La tasa de curación en aquellos que recibieron los antibióticos fue del 31 por ciento, mientras que la de aquellos que eligieron la transferencia fecal fue del 94 por ciento. La diferencia fue tan sustancial que el ensayo fue suspendido porque habría sido poco ético dar a los sujetos restantes el tratamiento estándar.

Los resultados de este ensayo riguroso y bien ejecutado fueron una demostración preliminar de que restablecer los microbios de las personas con un ecosistema intestinal dañado —como ocurre con *C. diff*— podría ser una buena medicina. Con esta evidencia, los investigadores pueden ahora llevar a cabo ensayos para encontrar el «ingrediente» activo, es decir, el microbio o grupo de microbios necesarios para revertir la enfermedad. La práctica universalidad del éxito utilizando muchos «donantes» diferentes indica que los ingredientes clave son comunes a todos nosotros. Puede ser un solo grupo de microorganismos o un grupo variable que permita sustituciones, como en el restaurante chino donde se puede elegir algo de la columna A y algo de la columna B.

El otro gran beneficio del estudio holandés y del trabajo que lo precedió, de pioneros como los doctores Alexander Khoruts y Lawrence Brandt, es que establece la transferencia fecal y sus variaciones futuras como posibles terapias para otras enfermedades en las que un ecosistema intestinal perturbado, como en la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca y el síndrome del intestino irritable. Y no es exagerado pensar que

también podría utilizarse para tratar la obesidad y una gran variedad de trastornos inmunológicos —y posiblemente el autismo—. [\[15\]](#) Si una comunidad microbiana trastornada está en la raíz de estos problemas, su restablecimiento mediante transferencia fecal podría ser una solución.

Después del estudio holandés, muchas personas desesperadas empezaron a hacerse transferencias fecales en casa empleando enemas. No sabemos si alguien ha resultado perjudicado ni cuántos se han beneficiado. En 2013, la FDA advirtió a los médicos que utilizaban este procedimiento de que debían respetar una serie de trabas regulatorias diseñadas para garantizar la seguridad. Creo que la medida era bastante razonable. [\[16\]](#) En la historia de la medicina abundan los episodios de entusiasmo por tratamientos que parecían tan buenos, como el dietilestilbestrol o la talidomida, y que resultaron dañinos. Esto es especialmente importante cuando se considera transferir materiales biológicos de una persona a otra. El contagio del sida y la hepatitis a través de la sangre y los hemoderivados nos recuerda el peligro. Aun así, si pudiéramos proporcionar cultivos puros de bacterias probióticas, se obviarían los problemas de transmisión de humano a humano.

Consideremos ahora el problema de que la mayoría de nuestros hijos puedan estar creciendo sin el complemento de unos microbios necesarios. ¿Dónde podemos encontrar los adecuados para devolvérselos? Puede que los modelos de reinsertión de la microbiota en ratones en desarrollo nos enseñen los principios clave. [\[17\]](#) ¿Hay algún lugar en el mundo donde las personas no hayan estado expuestas a los antibióticos? Si es así, tal vez sus bacterias intestinales estén completamente intactas; quizá podamos hacerlas parte de la medicina. Porque es posible que los excrementos de ciertos conciudadanos del mundo, de gente que ha estado menos expuesta a los antibióticos, los

antisépticos y la parafernalia de la vida moderna, que vive en lo más profundo de la Amazonia o en las tierras altas de Nueva Guinea, sean lo que necesitamos para las transferencias de microbios. ¿Son los suyos diferentes de los nuestros?

Gloria encontró respuestas en Venezuela. En 2008, un piloto de helicópteros del ejército divisó una pequeña aldea en la interminable selva del Alto Orinoco. No figuraba en ningún mapa. El helicóptero descendió con un intérprete a bordo que hablaba la lengua de los nativos. Este les dijo que eran amigos y que el Gobierno quería traer medicinas. Ellos afirmaron que ya habían visto antes helicópteros en el cielo y que habían oído la palabra «medicinas» de otros miembros de su tribu que vivían en otras aldeas. Pero nunca antes habían visto gente que no fuera de su tribu.

Cuando el equipo inspeccionó la pequeña aldea, encontró dos objetos metálicos, un machete y una lata. Habían intercambiado algunos objetos por aquellos con otros indígenas y habían aprendido algo sobre el poder de las medicinas. Querían medicinas porque tenían sus propios problemas de salud.

El contacto de los aldeanos con el mundo exterior era inevitable, y el Gobierno venezolano tomó la, en mi opinión, buena decisión de vacunarlos. El sarampión y la gripe podrían llegar al pueblo, y serían letales. Así que, con las debidas autorizaciones y la aprobación del comité de ética, un equipo médico llegó a un acuerdo para volver más tarde. Gloria quiso que pidieran a los pobladores muestras que ella pudiera estudiar. Cuando los médicos y el personal sanitario regresaron a la aldea dispuestos a vacunar y tratar infecciones, también obtuvieron frotis de la boca y la piel del antebrazo de treinta y cinco personas de todas las edades, así como muestras fecales de doce de ellas. En estrecha colaboración con las autoridades venezolanas y con investigadores e instituciones del estado de Amazonas, con quienes Gloria ha trabajado durante más de veinte años, se enviaron esas muestras a su

laboratorio para un cuidadoso estudio.

Estas muestras eran un auténtico tesoro. Gloria tenía ahora microbios residentes de personas que vivían como en la Edad de Piedra, sin lenguaje escrito, matemáticas ni contacto con el mundo moderno. Nunca habían tomado antibióticos. En cierto modo, sus microbios eran fósiles vivientes. Las muestras fecales eran desde luego únicas. No tenían precio.

Unos años más tarde, el ADN de las muestras ya había sido extraído y secuenciado. Una mañana, sentados en nuestro comedor, en Nueva York, Gloria y sus colegas investigadores Rob Knight y José Clemente estudiaban con detenimiento el último análisis de las muestras fecales.[\[18\]](#) Con sus respectivos acentos —español, kiwi (neozelandés) y venezolano— discutieron alborotadamente sobre los gráficos de colores de las poblaciones microbianas presentes en los intestinos de los doce amerindios comparándolos con los de 157 jóvenes adultos representativos y sus familias de Colorado. Los gráficos aparecían uno tras otro en el ordenador de José.

Las diferencias eran considerables y casi paradójicas. Los 157 norteamericanos tenían solo unos pocos taxones únicos en ellos, mientras que los doce amerindios tenían más de cien especies únicas que no estaban presentes en la mayoría de los sujetos de Estados Unidos. Además, tenían más taxones que estos, aunque muchas especies aparecían en bajas cantidades. ¿Cómo explicar esta asimetría? Una interpretación es que muchos de sus microbios habían desaparecido de nosotros como resultado de nuestra exposición a los antibióticos y otros aspectos de los tratamientos médicos, y, obviamente, de la vida moderna.

También aquí había pruebas importantes que respaldaban la hipótesis que he mantenido durante casi veinte años. Los gráficos eran visualmente atractivos y los contrastes, claros. No hacían falta complejos análisis estadísticos para ver las principales diferencias entre las muestras de las dos poblaciones. Algún

día, estos microbios antiguos, ausentes en nosotros, podrán utilizarse para proteger a nuestros hijos de las enfermedades modernas que ahora los atormentan y que aquellos aldeanos no sufren. Algún día podremos restituirlos en los niños para llenar el vacío moderno.

Nuestra idea es, como en la transferencia fecal, restablecer de alguna manera los microbios desaparecidos. Estos pueden provenir de lugares lejanos o de la propia familia. Me imagino a las abuelas que no han tomado tantos antibióticos en su vida dándoles sus bacterias a sus nietos.

Me imagino que, en el futuro, podrá someterse a los recién nacidos a un nuevo tipo de chequeo. Durante un mes, el médico examinará al niño, sus heces y su orina. Las bacterias serán secuenciadas y contadas en el laboratorio, y la orina, analizada en busca de determinados metabolitos. El médico podrá dictaminar que el niño está bien pero necesita un suplemento de *Bifidobacterium*. Para otro niño podrá ser de *Allobaculum* o de *Oxalobacter*. Así, el médico solicitará el cultivo óptimo para ese niño, que probablemente difiera de la composición de cultivos que necesite otro niño.

Tal vez esos microbios se apliquen al pezón de la madre para que el lactante pueda recibirlos con la leche materna. O tal vez se utilice una dosis especial de una fórmula compuesta de, pongamos por caso, algunas células de *Oxalobacter* y oxalato, el nutriente que este microbio prefiere, pero que nosotros no podemos digerir. Este enfoque «simbiótico» ayudará a que comience la actividad: el probiótico con su prebiótico. Estos no son microorganismos arbitrariamente elegidos. En mi laboratorio de la Universidad de Nueva York estamos estudiando cada uno de ellos y su relación con los humanos.

En 1998 predije en el *British Medical Journal* que un día devolveríamos a

nuestros hijos *H. pylori*, un microorganismo desaparecido.[\[19\]](#) Desde entonces no ha hecho más que crecer el apoyo a esta idea, y la lista de microbios desaparecidos se ha vuelto más larga. Pero aún estamos en los comienzos de este proceso de descubrimiento; la mayor parte del funcionamiento de los mecanismos es todavía desconocido.

Epílogo

Karl Benz, Henry Ford y los demás inventores del mundo de la automoción que vivieron a fines del siglo XIX y principios del XX hicieron una contribución monumental al desarrollo tecnológico puesto al servicio de la vida humana. Inventaron, perfeccionaron y produjeron en masa el motor de combustión interna, una máquina que nos permite llegar con rapidez al trabajo, llevar grandes cargas, ir de vacaciones, explorar el mundo y mucho más. La existencia humana experimentó un cambio radical; ahora estamos más interconectados, podemos llevar la guerra a lugares más lejanos y podemos conocer gente de todas las etnias y culturas.

Ya sabemos que el motor de combustión interna también generó una serie de nuevos problemas o empeoró algunos que ya teníamos: la contaminación del aire, los atropellos mortales y los atascos de tráfico. Quizá Ford los previese; aunque no eran intencionados, podían imaginarse. En las ciudades con carruajes tirados por caballos había embotellamientos, y los excrementos no eran lo que se dice agradables. Muchos de los problemas que ocasionó la introducción generalizada de los motores de combustión interna eran extensiones de lo ya conocido.

Pero imaginemos que hace unos cien años alguien le dijera a Henry Ford que, cada vez que una persona pusiera en marcha el motor de su automóvil, la capa de hielo de Groenlandia se derretiría un poco.[\[1\]](#) Ford lo habría negado por considerarlo absurdo. ¿Y si alguien nos hubiera dicho lo mismo a nosotros hace unos treinta años? Probablemente también habríamos pensado que era ridículo. ¿Qué relación podría haber entre esas dos cosas? Pero ahora

sabemos cómo conectarlas. Este es un ejemplo de cómo nuestras invenciones están transformando la «macroecología», el estado del planeta.

La historia que acabo de contar es una alusión al cambio que hemos provocado en nuestra «microecología» con medidas bienintencionadas que de hecho salvan vidas, como el uso de antibióticos y las cesáreas. Que los microbios que viven en nosotros estén cambiando con resultados desastrosos puede parecer algo tan extraño como el calentamiento global se lo habría parecido a Henry Ford. Pero ahora, más de cuarenta años después de que comenzara el movimiento ecologista, creo que estamos más que preparados para observar y considerar estos cambios.

Es posible que los efectos negativos de esta historia no sean menos graves que los relacionados con el calentamiento global y que puedan manifestarse en un corto periodo de tiempo. No deseo que se prohíban los antibióticos ni las cesáreas más de lo que nadie pensaría en prohibir los automóviles. Solo pido que se usen más sabiamente y que se desarrollen antídotos contra sus efectos negativos. La verdad se torna siempre una obviedad en la visión retrospectiva. ¿Cómo pudo pensarse en el pasado que el Sol giraba alrededor de la Tierra o que esta era plana? Pero los dogmas son poderosos, y para sus adeptos, infalibles.

Una vez planteada la pregunta de si los antibióticos tienen, además de unos claros beneficios, un coste biológico, el horizonte comienza a cambiar. La respuesta es que por supuesto, nuestros poderosos antibióticos podrían afectar a nuestras bacterias amigas. Y que por supuesto, cambiar deliberadamente la mecánica del parto de los usos antiguos a los modernos en un tercio o la mitad de los nacimientos podría tener sus efectos. Porque es probable que eliminar a propósito nuestros microbios naturales tenga consecuencias complejas.

Esta lógica es ineludible. Nuestros antiguos microbios estaban ahí por una razón; con ellos evolucionamos. Todo lo que los cambie tiene un coste

potencial para nosotros, y los hemos cambiado mucho. Los costes ya están aquí, pero apenas estamos empezando a reconocerlos. Y aumentarán.

Ha llegado el momento de afrontar un cambio sustancial. Pero el cambio lleva tiempo, y la reversión de las pérdidas aún más. Como ocurre con el calentamiento global, existe el riesgo de que el *statu quo* esté «bloqueado». Sin embargo, soy optimista. Los cambios en la microecología humana han estado produciéndose solo durante un siglo, y sobre todo en los últimos sesenta o setenta años. Esto es un parpadeo en el conjunto de la aventura humana. Los cambios que se producen tan rápidamente pueden detenerse con la misma rapidez.

Estamos en una encrucijada proverbial. Contamos con medicamentos y prácticas que nos han hecho bien, pero que han tenido consecuencias inesperadas. Con agentes poderosos de cualquier tipo siempre hay consecuencias inesperadas, y esto no debería sorprendernos. Pero en nuestra llamada a tomar conciencia de lo que sucede no estamos hablando de casos poco comunes. Las prácticas que ponen en peligro a nuestros hijos constituyen el núcleo de la atención médica moderna.

Hemos hecho verdaderos progresos en la tarea de combatir y erradicar enfermedades terribles. Pero, ahora, nuestros esfuerzos han alcanzado su apogeo, y los frutos de los descubrimientos han dejado semillas indigeribles y tóxicas. Debemos actuar, pues las consecuencias empiezan a sobrepasarnos y se avecinan fuertes tormentas.

Con todo, disponemos de muchos tipos de soluciones, y entre algunas de ellas puede haber sinergias si combinamos los efectos de dos enfoques, como restringir tanto las cesáreas como el uso de antibióticos y, finalmente, recuperar los microorganismos desaparecidos. Por el futuro de nuestros hijos y el de los suyos, es hora de que comencemos a implementarlas en serio.

Agradecimientos

Para escribir un libro, como para hacer ciencia, a menudo se necesita a todo un pueblo, especialmente cuando el autor, como yo, tiene un trabajo diferente. Estoy en deuda con mi hija, Simone Blaser, por ayudarme a dar forma a mis ideas iniciales de modo que resultaran atractivas para un editor, y con Dorian Karchmar, mi agente (y el jefe de Simone en William Morris), quien me ayudó a conseguir su publicación. Sandra Blakeslee me prestó un gran servicio convirtiendo mis ideas y mi prosa, generadas por un académico, en un texto que pudiera entender el gran público. A Sandra, una persona de inagotable creatividad, inteligencia y energía, a la que ahora considero una de las que más me han enseñado en mi carrera, siempre le estaré agradecido. Gillian Blake, editora jefe de Henry Holt y entusiasta de esta obra desde el principio, contribuyó de muchas maneras a su desarrollo. Me demostró que, tanto respecto al estilo como al contenido, ella siempre tenía razón.

Muchos de mis colegas leyeron partes del manuscrito para ayudarme a saber si iba o no por el camino correcto y si lo que decía era acertado. Aprecio los esfuerzos de los doctores William Ledger, Ernst Kuipers, Claudia Plottel y José Clemente, y las importantes sugerencias de Erika Goldman. El doctor Robert Anderson leyó el trabajo como médico y como buen lector que es, y me dio grandes consejos. También estoy en deuda con el doctor Jan Vilcek por sus observaciones críticas; aunque su lengua materna no es el inglés, Jan también corrigió mi gramática. Linda Peters e Isabel Teitler me ayudaron a distinguir lo que se podía entender y era interesante. Aprecio la amistosa manera en que me ayudaron a dar forma al original. Mis ayudantes en

la Universidad de Nueva York, Sandra Fiorelli, Jessica Stangel y luego Joyce Ying, me ayudaron a poner orden en el caos, que no es poca cosa, y les estoy muy agradecido por sus esfuerzos. Adriana Pericchi Domínguez fue una asidua y habilidosa verificadora de datos.

Una parte importante del libro se centra en la investigación realizada en mi laboratorio de la Universidad Vanderbilt y, durante los últimos catorce años, en la Universidad de Nueva York. En Vanderbilt, el papel desempeñado por los doctores Tim Cover, Murali Tummuru, Guillermo Pérez-Pérez, Richard Peek, John Atherton y Ernst Kuipers fue clave para mí. Y en la Universidad de Nueva York también se hizo un gran esfuerzo en equipo, con la colaboración de otros miembros de la facultad, licenciados, estudiantes de medicina, otros estudiantes universitarios y de enseñanza secundaria e investigadores visitantes. Se implicaron tantos, y tan a fondo, que sería difícil nombrarlos a todos. Pero, para el trabajo que he destacado en el texto, los doctores Guillermo Pérez-Pérez, Zhiheng Pei, Fritz Francois, Joan Reibman, Yu Chen, Zhan Gao, Ilseung Cho, Claudia Plottel, Alex Alekseyenko, Leo Trasande y Jan Blustein —todos profesores de la facultad de la Universidad de Nueva York— contribuyeron de muchas maneras, mencionadas o no. He tenido excelentes estudiantes de posgrado y becarios posdoctorales que trabajaron conmigo en los experimentos discutidos, en particular Laurie Cox, Shingo Yamanishi, Alexandra Livanos, Sabine Kienesberger y Victoria Ruiz. Yael Nobel trabajó como asistente de investigación antes de pasar por la escuela de medicina, pero sus esfuerzos eran los propios de una estudiante de posgrado. Muchos otros estudiantes, becarios posdoctorales y colegas están trabajando en proyectos que un día describiremos con gran detalle en publicaciones científicas. Todos hemos tenido, y seguimos teniendo, un laboratorio increíble, donde ha habido una comunicación intensa y una gran generosidad.

El huracán Sandy nos golpeó con dureza. Cuando nos quedamos sin

electricidad, corríamos como locos a sacar las muestras —el trabajo de treinta años de investigación— de los congeladores porque empezaban a descongelarse. Rescatamos casi todos los estudios en curso, pero perdimos algunos de nuestros archivos (muestras obtenidas hacía décadas de aldeas y de enfermos de todo el mundo). Eran insustituibles. Estuvimos fuera de nuestro laboratorio, en el hospital de Veteranos de Nueva York, durante más de diez meses, y las adversidades se sucedían sin cesar. Pero con su amabilidad, capacidad de adaptación y mentalidad de «yo puedo», los miembros del laboratorio estuvieron siempre a la altura, y la tormenta y sus consecuencias nos dieron lecciones que no se pueden aprender en los libros.

Durante los últimos ocho años, mi investigación ha tenido un importante apoyo filantrópico, el del programa Diane Belfer en Ecología Microbiana Humana. Diane fue una de las primeras personas que creyeron en el valor de nuestros estudios. Aprecio mucho su entusiasmo y su apoyo inquebrantable desde el principio, cuando las ideas eran más parecidas a un sueño. Otro apoyo inicial provino de la Ellison Medical Foundation. Y, más recientemente, la Knapp Family Foundation y la Leslie and Daniel Ziff Foundation han sido los principales patrocinadores de nuestras investigaciones. Nuestro trabajo también ha contado con el apoyo de la D'Agostino Foundation, la Hemmerdinger Foundation, la Fritz and Adelaide Kaufman Foundation, la Margaret Q. Landenberger Research Foundation, la Graham Family Charitable Foundation, el James and Patricia Cayne Trust y de los señores David Fox, Richard Sharfman, Michael Saperstein, Robert Spass y Joseph Curcio, así como del doctor Bernard Levine y las señoras Regina Skyer, Edythe Heyman y Lorraine DiPaolo. Donna Marino ha sido una eficacísima defensora de nuestro trabajo. Estoy muy agradecido a todos.

El trabajo descrito en este libro ha sido apoyado con fondos de los Institutos Nacionales de Salud, el ejército estadounidense, el Departamento de

Veteranos, la Fundación para la Investigación de la Diabetes Juvenil, el Instituto Médico Howard Hughes, la Bill and Melinda Gates Foundation, la Robert Wood Johnson Foundation, la Ellison Medical Foundation, la Unión Internacional contra el Cáncer, la Organización Mundial de la Salud y los gobiernos y universidades de Japón, Países Bajos, Corea, Reino Unido, Suiza, Finlandia, Suecia, Francia, Italia, Turquía y Venezuela, que colaboraron con los investigadores visitantes. El apoyo institucional llegó de muchas formas diferentes del NYU Langone Medical Center y del Manhattan/NY Harbor Department of Veterans Affairs Medical Center.

Esta combinación de investigación universitaria, el Gobierno de Estados Unidos, fundaciones privadas, apoyo internacional y filantropía es necesaria para que un programa de investigación sobreviva y acabe dando frutos.

Finalmente, mi esposa y compañera de investigación, la doctora María Gloria Domínguez-Bello, ha ayudado con su perspicacia, crítica, espíritu aventurero y amor. Me alegro de haber podido destacar algunas de sus muchas contribuciones a nuestro campo compartido. Mis hijos Daniel, Genia y Simone han sido constantes en su amor y su apoyo.

Como en la mayoría de los proyectos que requieren tiempo, han sido muchas las manos tendidas y dispuestas a colaborar. Agradezco a todas esas manos su magnífica ayuda y a los que las usaron, su compañerismo.

Índice alfabético

abscesos

aciclovir

ácido

estómago

reflujo

terapias supresoras del

ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

adenocarcinoma

ADN

adrenalina

áfidos

Agencia de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA)

agricultura

antibióticos usados en

invención de

promoción del crecimiento

agua

antibióticos en el

contaminación del

Alemania

alergia al polen

alergia al trigo

alergias

a alimentos
a la penicilina
a los frutos secos
al gluten
antibióticos y
H. pylori y
test dérmico
algas
alimentos
antibióticos en los
con alto contenido de grasas
digestión
en bebés
falta de
microbios y
nutrición mejorada
orgánicos
sin gluten
Allobaculum
ALSPAC, estudio
American Thoracic Society
aminoácidos
amoxicilina
ampicilina
anaerobias, bacterias
ancestrales, poblaciones
anemia
anfibiosis

animales

antibióticos usados en
como huéspedes de patógenos

Antártida

antibióticos

abuso de los

acidez y

alergias alimentarias y

asma y

autismo y

de amplio espectro

de espectro reducido

desarrollo cerebral y

desarrollo de

descubrimiento de la penicilina

diabetes y

efectos colaterales²⁰⁰

en alimentos

en el embarazo y el nacimiento

en recién nacidos

enfermedad celíaca y

estatura y

estrógeno y

IMC y

invierno antibiótico

obesidad y

promoción del crecimiento y

resistencia, *véase* resistencia a los antibióticos

soluciones
tasas de prescripción
usados tempranamente y sus efectos
uso en agricultura
uso reducido de
véanse también antibióticos específicos
anticonceptivos orales
antígenos
ardor estomacal
arqueas
arsénico
aseguradoras
asma
 antibióticos y
 en la infancia
 ERGE y
 H. pylori y
Atherton, John
Atlanta
Augmentine
Australia
autismo
 antibióticos y
aves
AXED
azitromicina

bacterias

abuso de los antibióticos
alimento y
beneficiosas
cesáreas y
colonización
consorcios
desarrollo de antibióticos y
distinción entre virus y
diversidad
ecosistemas
embarazo y
en basalto
estatura y
evolución de las
genes
intestinales
invierno antibiótico y
marinas
mundo microbiano
naturaleza dual de *H. pylori*
obesidad y
patógenas
pérdida de bacterias amistosas
probióticos
recién nacidos y
resistentes
sistema inmunitario y
transferencia en el parto

véanse también microbios; bacterias específicas e infecciones

bacterias de la piel

parto y

bacteriófagos

bacteroides

Bangladesh

Beard, Albertine

Benz, Karl

Bering, estrecho de

beso

betalactámicos

Bifidobacter

biofilms

Bitterroot, valle del, Montana

Blaser, Genia

Blustein, Jan

boca

Bohnhoff, Marjorie

bomba atómica

Brandt, Lawrence

Brasil

BRCA, genes

Bruselas

Buchnera

C. diff, infecciones por

CagA

calostro

Campylobacter

cáncer

antibióticos y

estomacal y *H. pylori*

DES (dietilestilbestrol) y

genes BRCA y

véanse también cánceres específicos

cáncer de mama

cáncer de ovario

cazadores-recolectores

celíaca, enfermedad

antibióticos y

H. pylori y

Centro Médico de la Universidad de Colorado

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

cerebro

papel de los microbios intestinales en el desarrollo del

cesárea

diabetes y

obesidad y

Chain, Ernst

Chen, Yu

China

Cho, Ilseung

ciego

ciprofloxacina

claritromicina

Clemente, José

Cleveland Clinic

clima

cambio climático

clindamicina

cloración

cloranfenicol

Clostridium

Clostridium difficile (*C. diff*), infección por

cognición

cólera

colesterol

colitis ulcerosa

colon

cáncer de

infección por *C. diff*

comensalismo

compañías farmacéuticas

«amplio espectro», concepto del

beneficios

fracaso en el desarrollo de nuevos antibióticos

H. pylori y

promoción del crecimiento y

competición

contingencia, microbios de

Cooley, Fred

cooperación

corazón

cardiopatía

infecciones valvulares

cotrimoxazol

Cox, Laurie

CRE

crecimiento, promoción del

Crohn, enfermedad de

Darwin, Charles

defectos de nacimiento

Deinococcus radiodurans y radiactividad

Delftia acidovorans en minas de oro

dendríticas, células

dentistas

dermatitis atópica

DES (dietilestilbestrol)

desinfectantes

diabetes

antibióticos y

cesárea y

de comienzo en adultos (tipo 2)

gestacional

juvenil

diagnóstico

distinción entre infecciones víricas y bacterianas

diarrea

dientes

dieta mediterránea

difteria

digestión

digoxina

Dinamarca

disentería

diversidad microbiana

pérdida de la

diverticulitis

Domagk, Gerhard

Domínguez-Bello, María Gloria260

doxiciclina

Dunne, Jessica

DuraSTAT

E. coli

ébola

eccema

ecosistemas microbianos

Ehrlich, Paul

embarazo

antibiótico usado en el

bacterias y

DES y talidomida usados en el

diabetes y

encefalitis

enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

antibióticos y

enfermeras

Engstrand, Lars

enterobacterias resistentes a carbapenem (CRE)

Enterococcus faecalis, faecium

enzimas

epidemias

episiotomía

ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico)

asma y

eritromicina

escarabajo del pino

escarlatina

esófago

cáncer

reflujo ácido

esófago de Barrett

especies clave

esqueletos

esquimales

estatura

antibióticos y

aumento de

estirón

H. pylori y

microbios y

estómago

ácido en el 140

cáncer y *H. pylori*

H. pylori en el

inflamación del

estreptococos del grupo B
estreptococos en la garganta
estreptococos viridans
estreptomycin
estroboloma
estrógeno
 antibióticos y
eucariotas
Europa
evolución
extinciones
extremófilos

fagos
familia, tamaño de la
FatSTAT
fecal, contaminación
Feigenbaum, Rardi
fermentación,61-65
Feroe, islas
fibra
fiebre
fiebre maculosa de las montañas Rocosas
fiebre tifoidea
Finlandia, diabetes en
Firmicutes
Fleming, Alexander
flora normal

Florey, Howard
fluoroquinolonas

Ford, Henry

frambesia

Francia

Frieden, Tom

gangliósidos

gastritis

H. pylori y

GCCO, véase *Helicobacter pylori*

genes

antiguos

microbianos

variantes

genómica

geología

gérmenes, teoría de los

Ghana, obesidad en

Giardia

gluten, alergia al

Gondwana

gonorrea

Gordon, Jeff

Gould, Stephen Jay

grelina

gripe

Groenlandia, capa de hielo de

guerra de Secesión
Guerra Mundial, Primera
Guerra Mundial, Segunda
Guerrero, Isabel

Haemophilus influenzae

hantavirus

Hawái

Helicobacter, especies distintas de *H. pylori*

Helicobacter pylori

asma y

cáncer de estómago (gástrico) y

desaparición del

descubierto como patógeno

enfermedad celíaca y

enfermedad esofágica y

estatura y

gastritis y

inmunidad y

naturaleza dual del

proteínas

reintroducción en niños

transmisión del

úlceras y

hepatitis

herpes, virus del

herpes zóster

hígado

cáncer

higiene, hipótesis de la

hipertensión

Homo sapiens

hongos

Hoover, Robert

horizontal, transmisión

hormonas

estrógeno y antibióticos

hospital de veteranos de guerra

hospitales

ganancias

infecciones

tasas de cesáreas

huesos

infecciones de los

huéspedes

animales como

India

índice de masa corporal (IMC)

infecciones

de garganta

de las vías urinarias

oculares en recién nacidos

por estreptococos

por hongos

quirúrgicas

infecciosas, enfermedades
desarrollo de antibióticos
epidémicas
invierno antibiótico e
patógenos y
plagas modernas
resistentes a los antibióticos
véanse también enfermedades específicas

infertilidad

inflamación
beneficiosa
de estómago
H. pylori y

Inglaterra

inmunidad
adaptativa
desarrollo de la
H. pylori y
hipótesis de la higiene
innata
microbiana

insectos

Instituto Nacional del Cáncer

Institutos Nacionales de Salud estadounidenses

insulina

intestino
bacterias
flora normal

infecciones
interacciones con el cerebro
papel de las bacterias en el embarazo
pérdida de bacterias amigas
probióticos
intestinos
IMC
infección por *C. diff*
úlceras
isoniacida
Italia

Japón
juegos, teoría de

Kanner, Leo
Kelsey, Francis
Kessler, David
Khoruts, Alexander
Knight, Rob
Koch, Robert
Komodo, dragón de

LaBenz, Joachim
Lactobacillus
lactobacilos
Lanetti, Ricky
latencia

Laurasia

Lebwohl, Ben

leche

materna

leptina

Ley, Ruth

Lillis, Peggy

linfocitos

linfocitos T

lisozima

Lister, Joseph

Livanos, Alexandra

lobos

Ludvigsson, Jonas

Lyme, enfermedad de

macrólidos

mala praxis

malaria

mamas, desarrollo de las

Manitoba, Canadá

Marburgo, virus

Marianas, fosa de las

Marild, Karl

Marmor, Michael

Marshall, Barry

Mary la Mohosa (Mary Mallon)

mastoiditis

Mata, Leonardo

McPhee, John

meconio

médicos

mala praxis

prescripción responsable de antibióticos

sueldos

tasas de cesáreas

tasas de prescripción

memoria

meningitis

menstruación

mente maravillosa, Una

metabolismo

efecto de los antibióticos en el

MetaHIT, consorcio

metronidazol

México

microbioma

hipótesis de la desaparición del

humano

microbios

alimentos y

cesáreas y

consorcios

diversidad

ecosistema

epidemias

estatura y
evolución de los
genes
humanos
intestinales
invierno antibiótico y
marinos
mundo de los
naturaleza dual de *H. pylori*
obesidad y
patógenos
resistentes
sistema inmunitario y
terminología
transferencia durante el parto
trasplante fecal de microbiota (TFM)
véanse también bacterias; microbios específicos

Miller, Anne

Miller, C. Phillip

moho

mosquitos

mucosidad

Mueller, Anne

muerte

por cáncer

nariz

Nash, John

neumococo

neumonía

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)

niños

abuso de los antibióticos en

asma

autistas

DES y talidomida

diabetes

dieta alta en grasas

EII

efectos del uso temprano de antibióticos 195

estatura

H. pylori en

incremento de enfermedades en

microbioma de los

obesidad

recién nacidos y bacterias

reflujo en

tasas de mortalidad

transferencia de microbios durante el parto

uso reducido de antibióticos en

nitrate de plata

nitrogeno

Nobel, Premio

Nobel, Yael

Noble, Brandon

Nomura, Abraham

Nueva Guinea, tribus de
Nuevo Mundo

Obama, Barack

obesidad

antibióticos y

cesáreas y

en la infancia

experimentos STAT y

océanos

oído, infecciones de

oligosacáridos

olores microbianos

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Oxalobacter

oxitetraciclina

oxitocina

Países Bajos

páncreas y diabetes

panspermia, hipótesis de la

parásitos

paratifoidea, fiebre

parto

episiotomía y

fiebre y

por cesárea

transferencia de microbios durante el

uso de antibióticos en el
Pasteur, Louis
PAT, experimentos
patógenos
aumento de los
como predadores
crecimiento de la población y
epidemias
H. pylori descubierto como
invierno antibiótico
latencia
resistentes a los antibióticos
véanse también patógenos específicos

patología

Peek, Richard

Peggy Lillis Memorial Foundation

penicilina

alergia a la
descubrimiento de la
en el embarazo y el parto
obesidad infantil y
primer uso de la
resistencia a la

Penicillium

Peoria, Illinois

Pérez-Pérez, Guillermo

peristalsis

peritoneo

Perlino, Carl

peste negra en Europa

placebo, efecto

plaga

Plasmodium falciparum

plásticos

Plottel, Claudia

población, crecimiento de la

polio

polución

prebióticos

presión sanguínea

probióticos

procariotas

prontosil, primera sulfamida

proteínas

H. pylori y

protistas

Proyecto Microbioma Humano (HMP)

puerperal, sepsis

pulmones

asma

cáncer

punción lumbar

Quammen, David

quimioterapia

rabia

ratones, estudios con

STAT, experimentos

ratones libres de gérmenes

Reibman, Joan

reptiles

resistencia a los antibióticos

antigua naturaleza de la

fracaso en el desarrollo de nuevos antibióticos

infecciones por *C. diff*

invierno antibiótico

promoción del crecimiento y

Salmonella

SARM

respiración dificultosa

respiratorias, infecciones

reumática, fiebre

Revolución Industrial

rickettsias

riñones

Rosebury, Theodore

rubeola

rumen, bacterias del

Salmonella

Salmonella typhi

salud pública

salvarsán

saneamiento

Santa María Cauqué, Guatemala

sarampión

SARM

Schwarz, Dragutin

selección natural

Semmelweis, Ignatz

serotonina

sexo

Sheskin, Jacob

sífilis

simbiosis

simbióticos

síndrome del intestino irritable

senos, infecciones de los

sistema nervioso

Skirrow, Martin

Sociedad Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas

soluciones

- antibióticos de espectro reducido

- antibióticos de prescripción reducida

- diagnósticos

- probióticos

- restablecer microbios perdidos

- transferencia fecal de microbiota

Soper, George

SRAG

Stanford, Leland, Jr.

Staph, infecciones por
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
STAT, experimentos
Streptococcus pneumoniae
suelo
sulfamidas
sulfonamida
superbacterias
supervivencia del más apto

Taft, William Howard
talidomida
testosterona
tetraciclina
tifus
tilosina
torrente sanguíneo
 glucosa en el
 infecciones del
tos
tosferina
transferencia fecal de microbiota
TransSTAT
Trasande, Leo
trasplante fecal de microbiota (TFM)
triclosán
Trinidad, lago de alquitrán de

tuberculosis

turista, diarrea del (venganza de Moctezuma)

úlceras

H. pylori y

Universidad de Nueva York

Universidad Vanderbilt

urbano, crecimiento

urea

VacA

vacunas

vagina

bacteria

cáncer

episiotomía

parto

transferencia de microbios durante el parto

varicela

varicela-herpes zóster

Venezuela

vérnix

vertical, transmisión

VHI/SIDA

Virginia Occidental

viruela

virus

distinción entre bacterias y

epidemia

huéspedes

latentes

patógenos

véanse también virus específicos

vitamina B₁₂

vitamina D, deficiencia de

vitamina K

vómito

Warren, Robin

Washington, George

Yale

Yellowstone, Parque Nacional de

Yersinia

Yukon, permafrost de

Zaire

Z-pak

Notas

1. PLAGAS MODERNAS

[1] En la Antigüedad, entre un tercio y la mitad de los niños no sobrevivían más allá de los cinco años. (Véase T. Volk y J. Atkinson, «Is child death the crucible of human evolution?», *Journal of Social, Evolutionary and Cultural Psychology*, 2 [2008], pp. 247-260.) Las tasas de mortalidad infantil se mantuvieron altas hasta el siglo XIX. Todavía en 1900, en algunas ciudades de Estados Unidos, hasta el 30 por ciento de los bebés morían sin cumplir el primer año. (Véase R. A. Meckel, *Save the Babies. American Public Health Reform and the Prevention of Infant Mortality, 1850-1929*, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1990.) En el siglo XX, la mejora de la salud pública comenzó a marcar una gran diferencia; la mortalidad infantil pasó de aproximadamente cien de cada mil en 1915 a unos diez de cada mil en 1995 (*Morbidity and Mortality Weekly Report*, 48 [1999], pp. 849-858). Las tasas de mortalidad infantil han seguido disminuyendo en el último medio siglo (G. K. Singh y S. M. Yu, «U.S. childhood mortality, 1950 through 1993. Trends and socioeconomic differentials», *American Journal of Public Health*, 86 [1996], pp. 505-512).

[2] Aunque el aumento de la masa corporal indica más calorías dentro que fuera, la obesidad es un problema complejo. La cuestión de si todas las calorías de los alimentos son iguales en relación con el metabolismo humano es controvertida. Problemas como el estrés físico y psicológico y la falta de

sueño pueden repercutir en el consumo de alimentos (incrementarlo). La falta de ejercicio puede contribuir a un aumento de peso desproporcionado, pues es un efecto directo en el gasto calórico. Se han propuesto como otros causantes el tabaquismo materno, el ambiente prenatal, los disruptores hormonales y la adicción a la comida salada, y hasta se ha considerado que las toxinas químicas desempeñan aquí un papel. (P. F. Baillie-Hamilton, «Chemical toxins. A hypothesis to explain the global obesity epidemic», *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 8 [2002], pp. 185-192.)

[3] En los países desarrollados, la diabetes juvenil (del tipo 1) ha ido en constante aumento. (V. Harjutsalo *et al.*, «Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children. A cohort study», *The Lancet*, 371 [2008], pp. 1777-1782.) Sin embargo, tras más de cincuenta años de crecimiento continuo y un periodo reciente de crecimiento acelerado, la incidencia parece estar estabilizándose, posiblemente debido a las campañas de salud pública. (V. Harjutsalo *et al.*, «Incidence of type 1 diabetes in Finland», *Journal of the American Medical Association*, 310 [2013], pp. 427 y 428.) En los últimos años, el aumento anual en todo el mundo de la diabetes de tipo 1 ha sido del 3 por ciento. (P. Onkamo *et al.*, «Worldwide increase in incidence of Type I diabetes. The analysis of the data on published incidence trends», *Diabetologia*, 42 [1999], pp. 1395-1403.)

[4] T. Yatsunenکو *et al.*, «Human gut microbiome viewed across age and geography», *Nature*, 486 (2012), pp. 222-227. En este estudio, después de comparar la microbiota intestinal de personas de Estados Unidos, Malawi y Venezuela (amerindios), unos investigadores descubrieron que las composiciones en los bebés eran marcadamente diferentes de las de los adultos. Pero, a medida que los niños crecían, sus microbiomas se volvían cada vez más parecidos a los de los adultos. Es importante destacar que esto sucede a los tres años de edad. La transición de una microbiota inexistente a

una microbiota adulta se produce en las etapas más tempranas de la vida, cuando van desarrollándose muchas funciones en el huésped.

[5] La hipótesis de la desaparición de la microbiota ha evolucionado a lo largo de varios años. Algunos de mis artículos clave que desarrollan este tema son: «An endangered species in the stomach», *Scientific American*, 292 (febrero de 2005), pp. 38-45; «Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human disease», *EMBO Reports*, 7 (2006), pp. 956-960; junto con mi distinguido colega Stanley Falkow, «What are the consequences of the disappearing microbiota?», *Nature Reviews Microbiology*, 7 (2009), pp. 887-894, y «Stop killing our beneficial bacteria», *Nature*, 476 (2011), pp. 393 y 394.

[6] El descubrimiento de los mecanismos de camuflaje de *Campylobacter fetus* implicó una serie progresiva de experimentos realizados durante casi veinte años. Algunas de las publicaciones clave sobre el tema son: M. J. Blaser *et al.*, «Susceptibility of *Campylobacter* isolates to the bactericidal activity in human serum», *Journal of Infectious Diseases*, 151 (1985), pp. 227-235; M. J. Blaser *et al.*, «Pathogenesis of *Campylobacter fetus* infections. Failure to bind C3b explains serum and phagocytosis resistance», *Journal of Clinical Investigation*, 81 (1988), pp. 1434 y 1444; J. Dworkin y M. J. Blaser, «Generation of *Campylobacter fetus* S-layer protein diversity utilizes a single promoter on an invertible DNA segment», *Molecular Microbiology*, 19 (1996), pp. 1241-1253; J. Dworkin y M. J. Blaser, «Nested DNA inversion as a paradigm of programmed gene rearrangement», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94 (1997), pp. 985-990; Z. C. Tu *et al.*, «Structure and genotypic plasticity of the *Campylobacter fetus* *sap* locus», *Molecular Microbiology*, 48 (2003), pp. 685-698.

[7] Desafortunadamente, la taxonomía es a menudo compleja, y es que nuestro gato doméstico también ha sido clasificado como *Felis silvestris*, es

decir, entre las especies de gatos salvajes, o a veces es llamado *F. silvestris f. catus*. Con todo, un gato con cualquier otro nombre maullaría igual.

[8] A partir de nuestros estudios sobre la variación de *Campylobacter* y las respuestas del huésped, comenzamos a estudiar lo mismo con el microorganismo gástrico semejante a *Campylobacter* (o GCLO, por sus siglas en inglés), al que durante un tiempo se llamó *Campylobacter pyloridis* y luego *Campylobacter pylori*, antes de que finalmente se acordara su nombre actual, *Helicobacter pylori*. Nuestros primeros trabajos sobre este tema fueron: G. I. Pérez-Pérez y M. J. Blaser, «Conservation and diversity of *Campylobacter pyloridis* major antigens», *Infection and Immunity*, 55 (1987), pp. 1256-1263, y G. I. Pérez-Pérez *et al.*, «*Campylobacter pylori* antibodies in humans», *Annals of Internal Medicine*, 109 (1988), pp. 11-17. A partir de estos estudios desarrollamos un análisis sanguíneo (que es la base de la mayoría de los usados hoy en Estados Unidos) para saber si una persona tiene o no *H. pylori* en el estómago.

[9] En respuesta a mi artículo de *The Lancet* (M. J. Blaser, «Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal. Should all be eliminated?», *The Lancet*, 349 [1997], pp. 1020-1222), David Y. Graham escribió al editor: «El único *Helicobacter pylori* bueno es el *Helicobacter pylori* muerto» (*The Lancet*, 350 [1997], pp. 70 y 71). Esta frase se convirtió en una consigna médica de nuestra época.

[10] «Flora» es el nombre antiguo de innumerables organismos que viven en los humanos. Solíamos llamarlos nuestra «flora normal». Pero las bacterias no son plantas, y los organismos que viven en nosotros son minúsculos y diversos. Ahora llamamos «microbiota» al conjunto de estos. Y para todas las relaciones entre la microbiota y nosotros, y de esos organismos entre ellos, se usa el nombre colectivo de «microbioma».

2. LOS MICROBIOS DE NUESTRO PLANETA

[1] J. McPhee, *Basin and Range*, libro 1, en *Annals of the Former World*, Nueva York, Farrar, Straus & Giroux, 1998.

[2] H. N. Schulz *et al.*, «Dense populations of a giant sulfur bacterium in Namibian shelf sediments», *Science*, 284 (1999), pp. 493-495. Con todo, estos grandes microbios son anomalías en un mundo dominado por las formas microscópicas.

[3] N. R. Pace, «A molecular view of microbial diversity and the biosphere», *Science*, 276 (1997), pp. 734-740. Para Carl Woese, Norman Pace y muchos otros, las bacterias están en el origen mismo de la vida en la Tierra.

[4] W. B. Whitman *et al.*, «Prokaryotes. The unseen majority», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95 (1998), pp. 6578-6583; J. S. Lipp *et al.*, «Significant contribution of *Archaea* to extant biomass in marine subsurface sediments», *Nature*, 454 (2008), pp. 991-994; M. L. Sogin *et al.*, «Microbial diversity in the deep sea and the underexplored “rare biosphere”», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103 (2006), pp. 12115-12120.

[5] Sobre las bacterias que se comen el plástico, véase T. Suyama *et al.*, «Phylogenetic affiliation of soil bacteria that degrade aliphatic polyesters available commercially as biodegradable plastics», *Applied and Environmental Microbiology*, 64 (1998), pp. 5008-5011; E. R. Zettler *et al.*, «Life in the “plastisphere”. Microbial communities on plastic marine debris», *Environmental Science and Technology*, 47 (2013), pp. 7137-7146.

[6] T. O. Stevens y J. P. McKinley, «Lithoautotrophic microbial ecosystems in deep basalt aquifers», *Science*, 270 (1995), pp. 450-454.

[7] El nombre desarrollado de *E. coli* es *Escherichia coli*, en honor a

Theodor Escherich, un médico alemán que en 1885 descubrió la bacteria en las heces de personas sanas y que la llamó *Bacterium coli commune*. A principios del siglo XX, se bautizó como *Escherichia coli*. Aunque es la bacteria más conocida del tubo gastrointestinal humano, generalmente representa menos de una milésima de todas las allí presentes. Aunque la mayoría de las cepas de *E. coli* son inofensivas, las hay que pueden causar diversos tipos de enfermedades. Por la facilidad de su cultivo, se ha usado como organismo modelo para estudiar la biología, la bioquímica y las características de la vida celular. Muchos de los cinco mil genes de *E. coli* tienen análogos en las células humanas.

[8] En 1993, S. J. Gould escribió una reseña, que apareció en *Nature*, sobre el libro por entonces nuevo de E. O. Wilson *La diversidad de la vida*, en la que indicaba que este ya sabía que los reptiles o los mamíferos, más que definir una era, son partes de la era eterna de las bacterias, como él mismo dice. (S. J. Gould, «Prophet for the Earth: Review of E. O. Wilson's *The Diversity of Life*», *Nature*, 361 [1993], pp. 311 y 312.)

3. EL MICROBIOMA HUMANO

[1] La simbiosis, definida en el siglo XIX, es la estrecha relación de dos (o más) especies que viven juntas, a veces durante la mayor parte o la totalidad de sus vidas. Aunque puede significar convivir de forma perjudicial, neutral o útil, también se puede utilizar para describir solo las relaciones mutuamente provechosas. Una especie que mantiene tal relación es un simbiote.

[2] N. A. Moran, «The evolution of aphid life cycles», *Annual Review of Entomology*, 37 (1992), pp. 321-348.

[3] H. Ochman *et al.*, «Evolutionary relationships of wild hominids

recapitulated by gut microbial communities», *PLoS Biology*, 8 (2010), e1000546.

[4] «Filo» (*phylum*) es un término de la biología que se refiere a la clasificación taxonómica entre reino y clase. En el reino animal, que comprende a todos los animales, hay alrededor de treinta y cinco filos (*phyla*), que van desde los artrópodos (insectos) hasta los cordados (los que tienen médula espinal, como los humanos).

[5] Esta ha sido una creencia muy arraigada, pero comienzan a aparecer pruebas de que incluso en el útero de muchos animales los microbios están por lo general presentes (L. J. Funkhouser y S. R. Bordenstein, «Mom knows best. The universality of maternal microbial transmission», *PLoS Biology*, 11 [2013], e1001631). Sin embargo, esto sigue siendo objeto de controversias en cuanto a los humanos. Seguramente lo sabremos con certeza, de una forma u otra, dentro de unos años.

[6] En un estudio de la microbiota intestinal de personas sanas realizado en tres lugares —Estados Unidos, Malawi y Venezuela (amerindios)—, Yatsunenکو y sus colegas, incluida mi esposa, catalogaron los microbios presentes en individuos de todas las edades. En los primeros años de vida, había grandes similitudes entre los tres grupos étnicos, pero, a medida que los sujetos se hacían mayores, divergían. Quizá lo más importante fuera que la composición de la microbiota en lactantes es muy diferente de la de los adultos, pero se vuelve de manera gradual cada vez más parecida a la de estos ¡y alcanza los niveles del adulto a la edad de tres años! (Yatsunenکو *et al.*, «Human gut microbiome viewed across age and geography», art. cit.). En un principio estos resultados me sorprendieron, pero, cuanto más pensaba en ellos, más sentido cobraban para mí: el microbioma se desarrolla en paralelo al niño. Esto era congruente con mi hipótesis sobre la importancia de la microbiota temprana.

[7] Hicimos el primer estudio de la piel utilizando métodos moleculares a partir de 2004, y se nos reveló la increíble diversidad, pero también la simetría entre izquierda y derecha (Z. Gao *et al.*, «Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104 [2007], pp. 2927-2932). Luego, utilizando métodos más potentes, otros investigadores confirmaron y ampliaron las observaciones, que revelaron diferencias más sutiles entre las manos izquierda y derecha, y que en los teclados de ordenador están las firmas microbianas de las yemas de nuestros dedos, es decir, que se puede distinguir el teclado de una persona del de otra (N. Fierer *et al.*, «Forensic identification using skin bacterial communities», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107 [2010], pp. 6477-6481). También se demostró que cada uno de los tres tipos principales de piel —seca, húmeda y grasa— tiene sus propias poblaciones principales (E. A. Grice *et al.*, «Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome», *Science*, 324 [2009], pp. 1190-1192), y que un solo grupo de hongos predomina en la mayor parte de nuestra piel, excepto en las plantas de los pies (K. Findley *et al.*, «Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin», *Nature*, 498 [2013], pp. 367-370).

[8] El gran Proyecto del Microbioma Humano, patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud, hizo un progreso increíble al exponer los fundamentos de nuestra composición microbiana. En el importante estudio con adultos jóvenes y sanos de Estados Unidos (concretamente de Houston y San Luis), se mostraron las características del microbioma humano (C. Huttenhower *et al.*, «Structure, function and diversity of the healthy human microbiome», *Nature*, 486 [2012], pp. 207-214). En este trabajo hubo casi tantos autores (yo incluido) como sujetos de estudio, pero fue un esfuerzo nacional muy complejo de «gran ciencia» que reportó grandes dividendos, y seguirá haciéndolo a medida que más y más científicos utilicen la gran

cantidad de información acumulada a partir de muestras procedentes de dieciséis partes del cuerpo de hombres y mujeres más tres zonas de la vagina. Gracias a este estudio sabemos mucho más, por ejemplo, sobre las poblaciones de la boca: las de la parte superior de la lengua, el paladar duro y los carrillos tienen más similitudes entre sí que con la de los surcos gingivales.

[9] La composición microbiana del surco gingival es ingente; su densidad es similar a la del colon, y la variedad de bacterias es enorme (I. Kroes *et al.*, «Bacterial diversity within the human subgingival crevice», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96 [1999], pp. 14547-14552; e *ibid.*). En este intersticio entre el diente y la encía se origina la periodontitis, y se tiene la esperanza de que, al conocer mejor las poblaciones microbianas y su dinámica, se podrá prevenir o tratar esta importante causa de la pérdida de piezas dentales.

[10] N. O. Verhulst *et al.*, «Composition of human skin microbiota affects attractiveness to malaria mosquitoes», *PLoS ONE*, 6 (2011), e28991.

[11] Z. Pei *et al.*, «Bacterial biota in the human distal esophagus», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101 (2004), pp. 4250-4255. Hasta que publicamos nuestro artículo, nadie pensaba que el esófago tuviera ninguna bacteria residente, sino solo las de paso que viajaban desde la boca y la garganta hacia él.

[12] Del mismo modo que podemos confeccionar árboles genealógicos de plantas y animales utilizando las nuevas herramientas informáticas, podemos hacer otro tanto con las poblaciones bacterianas que viven en diferentes nichos ecológicos. Podemos comparar la composición de las poblaciones microbianas que viven en estanques de agua dulce con las de los océanos. (No es de extrañar que sean bastante diferentes.) Cuando se aplican estas herramientas a la composición de los microbios del colon en, por ejemplo,

ratones y humanos, podemos ver grandes paralelismos (R. E. Ley *et al.*, «Worlds within worlds. Evolution of the vertebrate gut microbiota», *Nature Reviews Microbiology*, 6 [2008], pp. 776-788). En niveles taxonómicos superiores, empezando por el filo, somos casi idénticos, pero, a medida que descendemos en la escala filogenética, las diferencias se incrementan hasta que, en el nivel de las especies, el ratón y el humano son muy distintos. En cierto modo, estas similitudes y diferencias microbianas definen nuestra evolución a especies distintas —*Mus musculus* y *Homo sapiens*— a partir de un ancestro común, así como nuestra herencia genética. Sí, hasta los microbios que conviven con nosotros nos confirman que «la ontogenia recapitula la filogenia», un concepto de la biología evolutiva que aprendí cuando era estudiante de secundaria, mucho antes de que pudiera adivinar en qué consiste la evolución.

[13] W. R. Wikoff *et al.*, «Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (2009), pp. 3698-3703. Los investigadores compararon ratones libres de gérmenes (nacidos en burbujas completamente limpias de bacterias) con ratones criados de manera más convencional. Utilizaron métodos de muestreo y detección química muy sensibles para examinar los contenidos sanguíneos de los dos grupos de roedores. De casi 4.200 constituyentes químicos, solo 52 (poco más del 1 por ciento) se vieron en la sangre de los animales libres de gérmenes; los más de 4.000 constituyentes restantes eran productos del metabolismo bacteriano. Estos estudios prueban que la mayoría de los compuestos químicos de la sangre de los ratones (y, por extensión, de la nuestra) se derivan de la microbiota y su interacción con las células del animal.

[14] H. J. Haiser *et al.*, «Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*», *Science*, 341

(2013), pp. 295-298.

[15] R. Avallone *et al.*, «Endogenous benzodiazepine-like compounds and diazepam binding inhibitor in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy», *Gut*, 42 (1998), pp. 861-867.

[16] La batata contiene un 2 por ciento de proteínas, por lo que un adulto necesitaría comer más de dos kilos diarios para que las proteínas ingeridas fueran suficientes.

[17] J. Ravel *et al.*, «Vaginal microbiome of reproductive-age women», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, supl. 1 (2011), pp. 4680-4687.

[18] J. Faith *et al.*, «The long-term stability of the human gut microbiota», *Science*, 341 (2013), doi: 10.1126/science.1237439. Al estudiar a las mismas personas durante mucho tiempo, a menudo años, el laboratorio de Jeff Gordon demostró que, aunque se detecte un reemplazo de los microorganismos, hay una estabilidad considerable. En su estudio estimó que alrededor del 70 por ciento de los microorganismos presentes en los adultos del muestreo seguían allí un año después.

[19] La doctora Nanette Steinle, de la Universidad de Maryland, presentó los datos sobre el estudio de las judías/lentejas secas en una sesión de la Sociedad Estadounidense de Nutrición del 23 de abril de 2013. En otro trabajo, se observaron efectos dietéticos inmediatos en el microbioma, pero con estabilidad a largo plazo de la composición general (G. D. Wu *et al.*, «Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes», *Science*, 334 [2011], pp. 105-108).

[20] L. A. David *et al.*, «Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome», *Nature*, 505 (2014), pp. 559-563, doi:10.1038/nature12820.

[21] Cuando el microbioma humano se convirtió en objeto de estudio de la «gran ciencia» de Estados Unidos, otro nutrido grupo se le unió en Europa, el

consorcio MetaHIT. Este ha realizado un importante trabajo que es único y complementario de los hallazgos del Proyecto Microbioma Humano. J. Qin *et al.* («A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing», *Nature*, 464 [2010], pp. 59-65) demostraron la amplitud de la composición de persona a persona. M. Arumugam *et al.* («Enterotypes of the human gut microbiome», *Nature*, 473 [2011], pp. 174-180) postularon que los humanos tal vez podrían dividirse en tres tipos principales según la composición de su microbioma intestinal, del mismo modo que los grupos sanguíneos. Queda por determinar si este sistema de agrupación se mantendrá con el paso del tiempo y si los tipos son relativamente estables en un huésped particular.

[22] Aunque esto es técnicamente correcto, debido a las posiciones alternativas donde iniciar la transcripción y la traducción y el empalme alternativo, el número de proteínas distintas que generemos puede llegar a ser de una o dos magnitudes superior. Por lo tanto, nuestras propiedades de la codificación de proteínas y las de nuestro microbioma es posible que sean más parecidas de lo que pensamos.

[23] En un artículo reciente del grupo MetaHIT (E. Le Chatelier *et al.*, «Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers», *Nature*, 500 [2013], pp. 541-546), se estudió a 292 sujetos, a los que se sometió a un recuento de los genes microbianos intestinales, o bien se analizó su estado metabólico. Los resultados muestran con claridad el recuento de genes de los dos grupos: alto para alrededor de las tres cuartas partes de los sujetos y bajo en el caso del resto. De promedio, las personas de estos dos grupos difieren significativamente en cuanto a su estado metabólico. Las del grupo de recuento bajo eran mucho más propensas a tener el síndrome metabólico, una constelación de hallazgos asociados a la obesidad, la diabetes, la arterioesclerosis y la hipertensión. Una cuestión que el estudio no

pudo resolver fue si el recuento bajo de genes microbianos intestinales precede al síndrome metabólico o al revés, pero un artículo complementario demostró que las intervenciones dietéticas que mejoran el estado metabólico elevan el recuento de genes (A. Cotillard *et al.*, «Dietary intervention impact on gut microbial gene richness», *Nature*, 500 [2013], pp. 585-588).

[24] Qin *et al.* lo demostraron en «A human gut microbial gene», art. cit.

[25] Véase I. Cho y M. J. Blaser, «The human microbiome. At the interface of health and disease», *Nature Reviews Genetics*, 13 (2012), pp. 260-270, donde desarrollamos pormenorizadamente el concepto de «organismos de contingencia».

[26] La panza o rumen es el primer estómago especializado de los rumiantes, como las vacas y las ovejas. Es un compartimento especializado donde los microbios allí presentes fermentan el alimento vegetal ingerido, lo que permite que su energía sea aprovechada por el huésped. El rumen es también un buen ejemplo de simbiosis, y sus microbios residentes son bacterias, hongos, protozoos y virus.

[27] Véase M. J. Blaser y D. Kirschner, «The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts», *Nature*, 449 (2007), pp. 843-849, para una exposición completa de estas ideas sobre las relaciones de equilibrio entre nuestros microbios y nosotros.

4. EL AUMENTO DE LOS PATÓGENOS

(1) Programa educativo y de capacitación técnica y laboral para jóvenes.
(*N. del T.*)

[1] Una encefalitis es una inflamación del cerebro. Suele deberse a una infección aguda causada por un virus o una bacteria, pero también pueden

causarla otros microorganismos o no ser infecciosa.

[2] D. Quammen, *Spillover. Animal Infections and the Next Human Pandemic*, Nueva York, W. W. Norton & Company, 2012.

[3] El brote surgió de la nada y miles de personas quedaron expuestas a las coles contaminadas. Se publicó una descripción médica del brote en U. Buchholz *et al.*, «German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts», *New England Journal of Medicine*, 365 (2011), pp. 1763-1770; una descripción de las características de la cepa en Ch. Frank *et al.*, «Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany», *New England Journal of Medicine*, 365 (2011), pp. 1771-1780, y cómo sucedió todo en M. J. Blaser, «Deconstructing a lethal foodborne epidemic», *New England Journal of Medicine*, 365 (2011), pp. 1835-1836.

[4] W. H. McNeill, *Plagues and Peoples*, Nueva York, Anchor, 1977. [Hay trad. cast.: *Plagas y pueblos*, Madrid, Siglo XXI, 1984.]

[5] Contamos con una crónica del siglo XIX acerca de lo que sucedió cuando el sarampión llegó a una isla. Lo hizo Peter Panum en su trabajo clásico «Observations Made During the Epidemic of Measles on the Feroe Islands in the year 1846» (en *Bibliothek for Laeger*, Copenhague, 3R., 1 [1847], pp. 270-344). También hay observaciones más recientes, por ejemplo, las que se hicieron cuando un barco arribó a Groenlandia en la década de 1940 con un miembro de la tripulación que tenía el sarampión.

[6] Pueden verse datos de la Organización Mundial de la Salud sobre el sarampión y las muertes en <www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en>. El sarampión, una enfermedad infantil relativamente leve y casi universal del mundo desarrollado hasta que se introdujo una vacuna eficaz en la década de 1990, muestra una cara muy diferente en los países en vías de desarrollo. En estos, la desnutrición, la inmunodeficiencia y las infecciones concurrentes

hacen que el sarampión sea mortal. Cada año, más de cien mil niños mueren víctimas de esta enfermedad. Esta es una calamidad que la vacuna puede prevenir, pero su distribución en los lugares que la necesitan se encuentra con problemas políticos, logísticos y económicos.

[7] Francis Black fue uno de los primeros en considerar la biogeografía de las islas en la propagación de enfermedades infecciosas décadas antes de que este enfoque se hiciera común. (Véase F. L. Black, «Measles endemicity in insular populations. Critical community size and its evolutionary implication», *Journal of Theoretical Biology*, 11 [1966], pp. 207-211.)

[8] Panum, «Observations», *op. cit.*

[9] M. J. Blaser, «Passover and plague», *Perspectives in Biology and Medicine*, 41 (1998), pp. 243-256.

[10] No solo en el siglo XIV, sino también en este, la peste aún visita las ciudades cuando las condiciones le son propicias. En África y la India ha habido plagas urbanas en los últimos años. Véase, por ejemplo, G. Butler *et al.*, «Urban plague in Zaire», *The Lancet*, 343 (1994), p. 536, y los detalles de un foco endémico continuo en P. Boisier *et al.*, «Epidemiologic features of four successive annual outbreaks of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar», *Emerging Infectious Diseases*, 8 (2002), pp. 311-316.

[11] Se usaron varias técnicas diferentes para cuantificar la mortalidad. El exhaustivo trabajo sobre la estimación de la mortalidad infantil lo realizaron S. H. Preston y M. R. Haines. Véase el capítulo «New Estimates of Child Mortality During the Late-Nineteenth Century» de su libro *Fatal Years. Child Mortality in Late-Nineteenth Century America*, Princeton, Princeton University Press, 1991, pp. 49-87.

5. LOS FÁRMACOS MILAGROSOS

[1] En varios estudios que hicimos en colaboración con algunos colegas de Hawái, de la Clínica Mayo y de Japón, demostramos que las personas que portaban esa bacteria en el estómago eran más propensas a tener o desarrollar más tarde cáncer de estómago (A. Nomura *et al.*, «*Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii», *New England Journal of Medicine*, 325 [1991], pp. 1132-1136; N. J. Talley *et al.*, «Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection», *Journal of the National Cancer Institute*, 83 [1991], pp. 1734-1739; M. J. Blaser *et al.*, «*Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach», *International Journal of Cancer*, 55 [1993], pp. 799-802). Otros estudios, realizados en Inglaterra por David Forman y en California por Julie Parsonnet, obtuvieron resultados muy similares. En pocos años cambiamos la percepción de la gente sobre la causa del cáncer de estómago, entonces y ahora la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo (después del de pulmón). Hoy sabemos que más del 80 por ciento de todos los casos de cáncer de estómago se pueden atribuir a *H. pylori* (véase el capítulo 9).

[2] Fleming descubrió la lisozima, un constituyente de la inmunidad innata, en la saliva. Es una enzima que, al romper los enlaces químicos que mantienen íntegras las paredes celulares de las bacterias, disuelve eficazmente (lisis) las células bacterianas. Fue un gran descubrimiento (visto en retrospectiva) que sacó a la luz uno de los brazos de nuestra inmunidad innata. Hemos desarrollado una variedad de moléculas, como la lisozima, que tienen una actividad antagonista frente a todo tipo de bacterias. Reducen la contaminación en nuestras superficies mucosas y revestimientos interiores, y contribuyen a eliminar de los tejidos las bacterias invasoras. Pero lo más importante es que el descubrimiento de la lisozima preparó a Fleming para reconocer las actividades lísicas que poseía el moho que aterrizó accidentalmente en sus placas unos años más tarde. (A. Fleming, «On a

remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions», *Proceedings of the Royal Society*, serie B, 93 [1922], pp. 306-317.)

[3] *Staph* es una abreviatura de *Staphylococcus* que utilizan los profesionales de la salud. Por lo general alude a *Staph aureus*, un patógeno serio, y no a *Staph epi* (*S. epidermidis*), un importante colonizador de la piel de escasa virulencia.

[4] La abuela de Gloria, que vivió en la España rural a principios del siglo XX, usaba pan mohoso para curar las infecciones; era un conocimiento común entre los campesinos, pero nunca se estudió su funcionamiento.

[5] A. Fleming, «On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in isolation of *B. influenzae*», *British Journal of Experimental Pathology*, 10 (1929), pp. 226-236.

[6] La sulfamidocrisoidina, el tinte rojo llamado Prontosil, protegía a los ratones de los estreptococos, como Domagk demostró en 1932. Había sido descubierto más de veinte años antes, pero su uso médico no se investigó entonces. En 1935, un grupo francés averiguó que el Prontosil era un profármaco que, metabolizado, se transformaba en sulfanilamida, el agente activo.

[7] El cotrimoxazol, el fármaco que se utilizó con éxito para tratar mi caso de fiebre paratifoidea, era en realidad un derivado de las sulfamidas originales, pero estas actuaban mucho mejor en combinación que los primeros fármacos de los años treinta y cuarenta.

[8] Cuando más tarde, a mediados de la década de 1990, visité la planta y el centro de investigación de Pfizer en Groton (Connecticut) el ambiente olía a melaza. ¿Por qué ese dulce olor tan característico? Los barcos transoceánicos procedentes de las Indias Occidentales entraban en el río Támesis y atracaban con la bodega cargada de la melaza utilizada como la principal fuente de alimento de *Penicillium* cultivado en gigantescas cubas para fabricar aquella

penicilina que salvaba tantas vidas.

[9] La penicilina, el primer antibiótico, la producía un moho como sustancia antibacteriana. Las sulfamidas se fabricaban mediante síntesis química en una fábrica. Estas no son en realidad antibióticos, porque son sintéticas, pero usamos este término de manera genérica para incluir, junto con los verdaderos antibióticos, a los agentes químicamente sintetizados (lo mismo para las fluoroquinolonas, como el cipro).

6. EL ABUSO DE LOS ANTIBIÓTICOS

[1] Las estadísticas sobre nuestra prosperidad y la demanda acumulada entre 1945 y 1949 provienen del programa del Servicio Público de Radiodifusión *The American Experience* y el episodio «The Rise of American Consumerism».

[2] Véase T. M. Wassenaar y M. J. Blaser, «Contagion on the Internet», *Emerging Infectious Diseases*, 8 (2002), pp. 335 y 336, para una exposición de los paralelismos entre las enfermedades infecciosas y los efectos de los virus informáticos, del *malware* transmisible de persona a persona (o, más exactamente, de ordenador a ordenador).

[3] Para una historia natural de la tos en las infecciones respiratorias de las vías altas, véase S. F. Dowell *et al.*, «Appropriate use of antibiotics for URIs in children, Part II. Cough, pharyngitis and the common cold», *American Family Physician*, 58 (1998), pp. 1335-1342.

[4] La finalidad de los antibióticos en el tratamiento de niños con infección estreptocócica de garganta, o lo que parece ser tal infección, es compleja. En S. T. Shulman *et al.* («Clinical practice guideline for the diagnosis and management of Group A streptococcal pharyngitis. 2012 Update by the

Infectious Diseases Society of America», *Clinical Infectious Diseases*, 55 [2012], pp. e86-102), el comité de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) hace en dicha guía clínica importantes recomendaciones que parafraseo: indica que la prueba para el estreptococo del grupo A (GAS, por sus siglas en inglés) no suele recomendarse para niños o adultos que padezcan dolor de garganta agudo con características clínicas que sugieran una causa viral (por ejemplo, tos, secreción nasal, ronquera y úlceras bucales). Los estudios de diagnóstico del GAS generalmente no están indicados en niños menores de tres años porque la fiebre reumática aguda y la incidencia de la infección estreptocócica son poco comunes en este grupo de edad. La confirmación del laboratorio es esencial para hacer un diagnóstico preciso, porque los médicos a menudo sobrestiman la probabilidad de que el GAS sea la causa del dolor de garganta. Una prueba que resulte negativa garantiza que esta afección del paciente probablemente tenga una causa viral. Si bien el tratamiento temprano conduce a una curación clínica más rápida en pacientes con faringitis aguda por GAS y reduce la transmisión de este a otros niños, la razón predominante para el tratamiento de esta enfermedad autolimitada es la prevención de la fiebre reumática aguda y otras complicaciones. El comité afirma que los esfuerzos para identificar a los portadores del GAS por lo habitual no están justificados, ni los portadores suelen requerir tratamiento antimicrobiano porque es poco probable que transmitan la faringitis estreptocócica a sus contactos cercanos y tienen poco o ningún riesgo de desarrollar fiebre reumática aguda.

[5] Las recomendaciones de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) con respecto al uso de antibióticos han estado vigentes durante mucho tiempo. (Véase S. F. Dowell *et al.*, «Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections», *Pediatrics*, 101, supl. 1 [1998], pp. 163-165.) El año pasado se publicó una

actualización importante: A. S. Lieberthal *et al.*, «The diagnosis and management of acute otitis media», *Pediatrics*, 131 (2013), pp. e964-999.

[6] W. S. Tillett *et al.*, «The treatment of lobar pneumonia with penicillin», *Journal of Clinical Investigation*, 24 (1945), pp. 589-594.

[7] L. A. Hicks *et al.*, «U. S. outpatient antibiotic prescribing, 2010», *New England Journal of Medicine*, 368 (2013), pp. 1461 y 1562.

[8] Sobre el uso de los antibióticos en otros países desarrollados, véase, por ejemplo, M. Sharland, «The use of antibacterials in children», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60, supl. 1 (2007), pp. i15-i26.

[9] Las infecciones por SARM fueron observadas en la década de 1960, casi inmediatamente después de que se usaran antibióticos como la meticilina para tratar a personas con infecciones por *Staphylococcus aureus*, si bien tales medicamentos se usaban sobre todo en pacientes hospitalizados y la mayor parte de las cepas de SARM se hallaban confinadas en los hospitales. Sin embargo, en los últimos años el SARM se ha extendido fuera de los hospitales. Hoy en día, entre las infecciones graves por estafilococos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias para recibir tratamiento, alrededor del 80 por ciento se deben al SARM (G. J. Moran *et al.*, «Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department», *New England Journal of Medicine*, 355 [2006], pp. 666-674). Este es un cambio drástico con respecto al pasado. La resistencia de los estafilococos se está extendiendo tanto que las fronteras naturales entre el hospital y la comunidad se han difuminado. Aun así, de hecho, las cepas de SARM dominantes son diferentes. Hay dos poblaciones de este ampliamente separadas, cada una adaptada a su propio nicho ecológico, pero impulsada y seleccionada por las enormes presiones de los antibióticos tanto en los hospitales como fuera de ellos.

[10] Brandon Noble, página web de la IDSA,

www.idsociety.org/BrandonNoble/>.

[11] Ricky Lannetti, página web de concienciación sobre el SARM, <www.mrsaawareness.com/mrsaawareness/Home.html>.

7. EL GANADERO MODERNO

[1] Véase la exposición más minuciosa sobre estas carreras armamentísticas en el capítulo 2.

[2] Véase V. M. D'Costa *et al.*, «Antibiotic resistance is ancient», *Nature*, 477 (2011), pp. 457-461, y K. Bhullar *et al.*, «Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome», *PLoS ONE*, 7 (2012), p. e34953.

[3] Estudiando los peces grandes que se alimentan de los más pequeños y que se hallan en el nivel superior de la cadena alimentaria, los científicos pueden evaluar más fácilmente la contaminación por antibióticos en el océano. Un estudio reciente encontró resistencia en seis sitios de muestra y en ocho especies de peces. (Véase J. K. Blackburn *et al.*, «Evidence of antibiotic resistance in free-swimming, top-level marine predatory fishes», *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 41 [2010], pp. 7-16.)

[4] La idea de que los antibióticos podrían ser útiles como promotores del crecimiento fue desarrollada por primera vez en la década de 1940, poco después de su primer uso para tratar infecciones en humanos y animales. Esta observación se atribuye generalmente a P. R. Moore y sus colegas («Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick», *Journal of Biological Chemistry*, 165 [1946], pp. 437-441). W. J. Visek («The mode of growth promotion by antibiotics», *Journal of Animal Sciences*, 46 [1978], pp. 1447-1469) escribió una destacable reseña del conocimiento acumulado en los treinta y cinco años anteriores; a la luz de lo

que se sabe en la actualidad, las observaciones parecen muy precisas. Véase también P. Butaye *et al.*, «Antimicrobial growth promoters used in animal feed. Effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria», *Clinical Microbiology Reviews*, 16 (2003), pp. 175-188, y E. Ozawa, «Studies on growth promotion by antibiotics», *Journal of Antibiotics*, 8 (1955), pp. 205-214.

[5] M. E. Coates *et al.*, «A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin», *British Journal of Nutrition*, 17 (1963), pp. 141-150.

[6] El Pew Charitable Trust se ha centrado en el uso de antibióticos en animales destinados a la alimentación. En febrero de 2013 informó sobre las ventas récord de estos fármacos para la producción de carne de ternera y de ave. Descubrió que, en 2011, cerca del 80 por ciento (30 millones) de los casi 38 millones de kilogramos de antibióticos consumidos cada año en Estados Unidos fueron destinados a los animales vendidos para la producción de carne. Véase <www.pewhealth.org/other-resource/record-high-antibioticsales-for-meat-and-poultry-production-85899449119>. Véase también un comentario del excomisionado de la FDA David A. Kessler en «Antibiotics and the meat we eat», en la página de opinión de *The New York Times* del 27 de marzo de 2013.

[7] La Unión de Consumidores examinó 198 chuletas de cerdo y productos derivados de este animal comprados al por menor en seis ciudades de Estados Unidos. El 69 por ciento de estas muestras dieron positivo en *Yersinia enterocolitica*, un importante patógeno transmitido por los alimentos que causa enfermedades diarreicas y generalizadas. La mayoría de los gérmenes que fueron aislados eran resistentes a los antibióticos, y de estos el 39 por ciento eran resistentes múltiples (*Consumers Reports*, enero de 2013).

[8] Véase el informe de 2011 del Sistema Nacional de Monitorización de la Resistencia Antimicrobiana sobre la carne vendida al por menor en <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResi>

[9] El Environmental Working Group recalca los resultados del informe de 2011 del Sistema Nacional de Monitorización de la Resistencia Antimicrobiana en su propio análisis de los hallazgos: D. Undurraga *et al.*, «Superbugs invade American supermarkets», http://static.ewg.org/reports/2013/meateaters/ewg_meat_and_antibiotics_rep

[10] M. Casewell *et al.*, «The European ban on growth promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52 (2003), pp. 159-161. La prohibición final de todos los antibióticos de promoción del crecimiento en la UE entró en vigor en 2006. Sin embargo, en algunos países los ganaderos la eludieron con tasas más altas de tratamientos para «infecciones», lo cual estaba permitido. La vigilancia de los reguladores es imprescindible.

[11] En el otoño de 2013, un gran brote de *Salmonella heidelberg* en pollos fue uno de los últimos episodios. El brote afectó a cientos de personas en más de veinte estados. Muchas de las víctimas fueron hospitalizadas con infecciones del torrente sanguíneo causadas por estos microorganismos resistentes a múltiples antibióticos. Véase CDC, «Multistate outbreak of multidrug-resistant *Salmonella heidelberg* infections linked to Foster Farms brand chicken», www.cdc.gov/salmonella/heidelberg-10-13/index.html.

[12] E. M. Harrison *et al.*, «Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel *mecA* homologue *mecC*», *EMBO Molecular Medicine*, 5 (2013), pp. 509-515.

[13] En un informe de noviembre de 1990 enviado al Congreso, la Oficina General de Contabilidad (GAO, por sus siglas en inglés) decía que se habían aprobado veinte antibióticos para uso diario en vacas lecheras. Informó sobre

los resultados de diversas pruebas realizadas entre 1988 y 1990 por la FDA en la leche vendida en establecimientos comerciales. En todas ellas se encontraron antibióticos, en particular sulfamidas (incluida la sulfametazina, no aprobada para su uso en el ganado). Las tasas variaban entre el 5 y el 86 por ciento, y la GAO cuestionó si las pruebas de la FDA fueron lo bastante concienzudas. Véase GAO y RCED 91-26 en <www.gao.gov/products/RCED-91-26> y <www.gao.gov/assets/220/213321.pdf>. En 2011, en China se detectaron sulfamidas y quinolonas en el 40 por ciento y el ciento por ciento, respectivamente, de las muestras de leche. Estos niveles se consideraron bajos, pero eran muy comunes (R.-W. Han *et al.*, «Survey of tetracyclines, sulfonamides, sulfamethazine, and quinolones in UHT milk in China market», *Journal of Integrative Agriculture*, 12 [2013], pp. 1300-1305).

[14] C. Xi *et al.*, «Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems», *Applied and Environmental Microbiology*, 75 (2009), pp. 5714-5718.

8. MADRE E HIJO

[1] Algunos médicos recetaron talidomida a los hombres por sus efectos sedantes. Era seguro porque no podían quedarse embarazados. Uno de estos doctores era Jacob Sheskin, primo hermano de mi abuela, un dermatólogo que trataba a pacientes con lepra. Cuando dio talidomida a varios hombres con lepra avanzada para ayudarles a dormir, observó que un tipo de sus terribles lesiones cutáneas mejoraba. Llevó a cabo ensayos clínicos cuidadosos y demostró a un mundo escéptico que aquello era cierto (J. Sheskin, «Thalidomide in the treatment of lepra reactions», *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 6 [1965], pp. 303-306, y «The treatment of lepra reaction in

lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide», *International Journal of Dermatology*, 19 [1980], pp. 318-322). Sheskin era médico, por lo que no comprendía la base de la acción de la talidomida, pero luego otros lo entendieron y continuaron extendiendo sus usos. Actualmente, la talidomida y una familia de medicamentos relacionados con ella se usan en la terapia contra el cáncer como un fármaco básico para ciertas enfermedades, como el mieloma múltiple y otros tumores. Si alguien hubiera predicho esto hace cincuenta años, se le habría acusado de hacer una broma de muy mal gusto.

[2] Desde principios de la década de 1940 hasta la de 1960, se prescribió dietilestilbestrol (DES) a las embarazadas para reducir el riesgo de complicaciones y pérdidas durante el embarazo. No obstante, a partir de la década de 1950 comenzaron a aparecer en la literatura obstétrica estudios que indicaban que el DES no mejora el curso del embarazo. Por ejemplo, un ensayo clínico ampliamente citado que se realizó en Chicago no mostró mejoría alguna en las complicaciones surgidas durante el embarazo en mujeres escogidas al azar para recibir DES o para servir de control. (W. J. Dieckmann *et al.*, «Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value?», *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 66 [1953], pp. 1062-1081). Cuando el uso del DES se detuvo a fines de la década de 1960, millones de embarazadas (y por lo tanto sus hijos) habían recibido el medicamento. Véase también R. J. Apfel y S. M. Fisher, *To Do No Harm: DES and the Dilemmas of Modern Medicine*, New Haven, Yale University Press, 1986.

[3] A. L. Herbst *et al.*, «Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women», *New England Journal of Medicine*, 284 (1971), pp. 878-881.

[4] R. N. Hoover *et al.*, «Adverse health outcomes in women exposed in

utero to diethylstilbestrol», *New England Journal of Medicine*, 365 (2011), pp. 1304-1314. Como se indica en su página web, «el estudio de seguimiento del DES investiga las consecuencias a largo plazo para la salud asociadas a la exposición a este. Desde 1992, el Instituto Nacional del Cáncer, en colaboración con centros de investigación de todo Estados Unidos, ha estado llevando a cabo el estudio de seguimiento del DES con más de 21.000 madres, hijas e hijos».

[5] Como se ha comentado en las notas del capítulo 3, recientemente se ha observado que en muchas especies animales la transferencia de microbios de madre a hijo comienza antes del nacimiento, cuando la cría todavía está en el útero (Funkhouser y Bordenstein, «Mom knows best», art. cit.). Aún no hay mucha información sobre los humanos, pero debería estudiarse esta posibilidad en los próximos años. Si esto ocurriese, las consecuencias del uso de antibióticos durante el embarazo podrían adquirir mayor relevancia.

[6] O. Koren *et al.*, «Host remodeling of the gut microbiome and the metabolic changes during pregnancy», *Cell*, 150 (2012), pp. 470-480. Esta es la primera parte del estudio que se está llevando a cabo en el laboratorio de Ruth Ley y que comento a continuación.

[7] M. G. Domínguez-Bello *et al.*, «Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107 (2010), pp. 11971-11975.

[8] En un estudio de la microbiota intestinal de personas sanas de tres lugares —Estados Unidos, Malawi y Venezuela (amerindios)—, Yatsunenکو y sus colegas, entre ellos mi esposa, Gloria, catalogaron los microbios presentes en individuos de todas las edades (véase el capítulo 1). En un principio me sorprendió, pero, cuanto más lo pensaba, más sentido tenía; era congruente con mis hipótesis sobre la importancia de la microbiota temprana.

[9] En Järna, una comunidad sueca cercana a Estocolmo, las familias intentan mantener un estilo de vida lo más natural posible. Minimizan el uso de antibióticos y casi todos los recién nacidos son amamantados. Recurren a las cesáreas solo cuando es absolutamente necesario; su tasa, del 4 por ciento, es más baja que en el resto de Suecia (de un 17 por ciento) y mucho más baja que en Estados Unidos (32 por ciento). Véase J. S. Alm *et al.*, «An anthroposophic lifestyle and intestinal microflora in infancy», *Pediatric Allergy and Immunology*, 13 (2002), pp. 402-411.

[10] En 1981, de cien mujeres que llegaban al hospital para dar a luz, las tasas en diecinueve países industrializados oscilaron entre el 5 por ciento en Checoslovaquia y el 18 por ciento en Estados Unidos (véase F. C. Notzon *et al.*, «Comparisons of national Cesarean-section rates», *New England Journal of Medicine*, 316 [1987], pp. 386-389). Más recientemente, las tasas en Estados Unidos ascendieron al 30,5 por ciento entre 2002 y 2008 (véase J. Zhang *et al.*, «Contemporary Cesarean delivery practice in the United States», *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203 [2010], pp. 326.e1-326.e10). En relación con los nacimientos en 2011, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades informaron de una tasa nacional del 32,8 por ciento, un aumento de más del 80 por ciento en treinta años y desde una tasa que ya era alta.

[11] Según la Organización Mundial de la Salud (2008), las tasas más altas del mundo se dan en países como Brasil (46 por ciento), Irán (42 por ciento) y la República Dominicana (42 por ciento). El país con la tasa más baja es Holanda (alrededor del 13 por ciento), y Escandinavia las tiene en general mucho más bajas que el resto del mundo. ¿Es la atención médica en Brasil, Irán y la República Dominicana más avanzada que en el norte de Europa, o hay otros factores determinantes?

[12] Excepto cuando la madre es alérgica a la penicilina, en cuyo caso se la

sustituye por otro antibiótico.

[13] J. R. Verani *et al.*, «Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, 2010», *MMWR, Recommendations and Reports*, 59 (RR-10) (19 de noviembre de 2010), pp. 1-32. Para nuestra revisión del tema del uso actual de antibióticos en el embarazo, véase W. J. Ledger y M. J. Blaser, «Are we using too many antibiotics during pregnancy?», *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 120 (2013), pp. 1450-1452; I. A. Stafford *et al.*, «Efficacy of maternal and neonatal chemoprophylaxis for early-onset group B streptococcal disease», *Obstetrics and Gynecology*, 120 (2012), pp. 123-129. Aunque las tasas nacionales de sepsis de inicio precoz no han disminuido sustancialmente, las causadas por estreptococos del grupo B (GBS, por sus siglas en inglés) no han cambiado después de trece años de profilaxis en un hospital importante, lo cual refleja una serie de problemas acumulados.

[14] Las tasas de episiotomía varían ampliamente entre países (véase I. D. Graham *et al.*, «Episiotomy rates around the world. An update», *Birth*, 32 [2005], pp. 219-223). Para una antigua y muy completa revisión, véase G. Carroli y L. Mignini, «Episiotomy for vaginal birth», *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3 (2007), doi: 10.1002/14651858.CD000081. Véase también F. Althabe *et al.*, «Episiotomy rates in primiparous women in Latin America. Hospital-based descriptive study», *British Medical Journal*, 324 (2002), pp. 945 y 946.

[15] A principios del siglo XX, el doctor Albert Barnes empezó a utilizar una solución diluida de nitrato de plata. Se llamaba Argyrol y se usaba para tratar las infecciones oculares gonocócicas que conducían a la ceguera. En 1929 vendió su compañía por millones de dólares en vísperas del crack bursátil. Los ingresos del Argyrol fueron la base de la reconocida colección de arte de la Fundación Barnes de Filadelfia.

[16] Ahora se examina a las embarazadas para detectar el VIH y, con la prevención adecuada, eliminar el riesgo de transmisión al hijo.

9. UN MUNDO OLVIDADO

[1] Theodor Rosebury, un estudioso e investigador de la microbiota oral desde comienzos de la década de 1930, comprendió como nadie la naturaleza de las relaciones biológicas que mantenemos con nuestros microorganismos residentes. Sus trabajos pioneros se titularon *Microorganisms Indigenous to Man* (Nueva York, McGraw Hill, 1962) y *Life on Man* (Londres, Seeker & Warburg, 1969). En 1962 acuñó el neologismo «anfibiosis». A los científicos de hoy les gusta tanto el concepto que lo usan con un nombre más moderno; llaman a los microbios «patobiontes» en lugar de «anfibiontes», como originalmente los calificó Rosebury. Pero, como la idea es la misma, yo uso siempre, en su honor, los términos de Rosebury.

[2] De pacientes venezolanos sometidos a endoscopia gastroduodenal, María Gloria Domínguez-Bello (más tarde mi esposa) y sus colegas de Venezuela hicieron biopsias gástricas de aquellos que vivían en zonas urbanas próximas a la costa y en el interior de Puerto Ayacucho, capital del estado de Amazonas. Las cepas de *H. pylori* (que fueron aisladas en cultivo puro por Chandra Ghose, un estudiante de posgrado de mi laboratorio) de las biopsias de algunos de los pacientes amerindios de Puerto Ayacucho tenían firmas genéticas estrechamente emparentadas con las cepas actuales de habitantes de China y Japón. En cambio, las cepas aisladas de los pacientes costeros tenían las firmas de los europeos y los africanos actuales. La explicación más esquemática de estos hallazgos es que los antepasados de los amerindios tenían cepas de *H. pylori* de Asia oriental en el estómago cuando cruzaron el

estrecho de Bering, y que los descendientes de aquellos migrantes y sus cepas de *H. pylori* prosperaron hasta Colón y la conquista europea. Con la aniquilación de los amerindios y la introducción de cepas de *H. pylori* llegadas en los estómagos de los europeos y sus esclavos africanos, quedaron pocas cepas amerindias en las zonas costeras. Pero, en lo más profundo del territorio, estas cepas pervivieron, y el secreto de su ascendencia pudo ser revelado por la secuenciación del ADN (véase C. Ghose *et al.*, «East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 [2002], pp. 15107-15111). Posteriormente trabajamos con un equipo internacional que dio sentido a un acopio a escala mundial de *H. pylori* aislados para comprender cómo los microorganismos se diseminaron por el planeta en los últimos 58.000 años (véase D. Falush *et al.*, «Traces of human migration in *Helicobacter pylori* populations», *Science*, 299 [2003], pp. 1582-1585). En estudios posteriores, Gloria y sus colegas descifraron la secuencia del genoma completo de una de las cepas de Puerto Ayacucho, que demostraba su singularidad en el universo de la bacteria *H. pylori* (véase S. P. Mane *et al.*, «Host-interactive genes in Amerindian *Helicobacter pylori* diverge from their old world homologs and mediate inflammatory responses», *Journal of Bacteriology*, 192 [2010], pp. 3078-3092).

[3] Los métodos utilizados para aislar *Campylobacter* fueron desarrollados por Martin Skirrow, un microbiólogo clínico de Worcester, Inglaterra. Fue su artículo (M. B. Skirrow, «*Campylobacter enteritis*. A “new” disease», *British Medical Journal*, 2 [1977], pp. 9-11), que leí en julio de 1977, poco después de haber cuidado a la paciente con infección por *C. fetus* (véase el capítulo 1), lo que me llevó al campo de la investigación médica. Más tarde modificamos el medio de Skirrow (M. J. Blaser *et al.*, «*Campylobacter enteritis*. Clinical and epidemiologic features», *Annals of Internal Medicine*, 91 [1979], pp.

179-185) para mejorar el aislamiento de estos quisquillosos microorganismos.

[4] B. J. Marshall *et al.*, «Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter», *Medical Journal of Australia*, 142 (1985), pp. 436-439.

[5] B. J. Marshall *et al.*, «Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*», *The Lancet*, 2 (1988), pp. 1437-1442. Un grupo irlandés (J. G. Coghlan *et al.*, «*Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers. A 12-month follow-up study», *The Lancet*, 330 [1987], pp. 1109-1111) publicó hallazgos similares más de un año antes, pero, a pesar de las más de quinientas citas, su trabajo quedó prácticamente olvidado, y Marshall *et al.* recibieron la mayor parte del crédito científico. Estudios posteriores realizados en Estados Unidos (D. Y. Graham *et al.*, «Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study», *Annals of Internal Medicine*, 116 [1992], pp. 705-708) y en Austria (E. Hentschel *et al.*, «Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer», *New England Journal of Medicine*, 328 [1993], pp. 308-312) cimentaron el descubrimiento de que los tratamientos con antibióticos que erradicaban *H. pylori* mejoraban notablemente la evolución natural de la úlcera péptica, y a menudo lograban curarla.

[6] Guillermo obtuvo su doctorado con un trabajo basado en los estudios que hicimos juntos sobre la naturaleza de los antígenos de cepas de *C. jejuni* y *C. fetus*. En 1985 estaba convencido de que este nuevo «campylobacter» podría ser médicamente importante, por lo que comenzamos a aplicar los mismos enfoques bioquímicos e inmunológicos (véase Pérez-Pérez y Blaser, «Conservation and diversity», art. cit.; Pérez-Pérez *et al.*, «*Campylobacter pylori* antibodies in humans», art. cit.).

[7] Estábamos particularmente interesados en comparar a las personas que

padecían úlcera con las que solo tenían gastritis. De los setenta y cuatro pacientes que tenían gastritis (es decir, inflamación del estómago), alrededor del 60 por ciento tenían anticuerpos contra la proteína CagA. Pero cada uno de los treinta y un pacientes con úlcera duodenal tenía estos anticuerpos (véase T. L. Cover *et al.*, «Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity», *Infection and Immunity*, 58 [1990], pp. 603-610). Por primera vez teníamos un análisis sanguíneo que podría identificar a las personas con alto riesgo de padecer úlcera. Un año y medio más tarde, un grupo de Inglaterra dirigido por Jean E. Crabtree («Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology», *The Lancet*, 338 [1991], pp. 332-335) identificó la misma proteína, y en la misma proporción, que encontramos nosotros entre personas con anticuerpos cuando tenían gastritis (cerca del 60 por ciento) y úlcera (ciento por ciento). En aquel momento estaba seguro de haber identificado una proteína crítica de *H. pylori* —dos grupos independientes de un lado y otro del océano, con observaciones casi idénticas—, pues era algo que no tenía nada de casual. La confirmación hace que un hallazgo sea un verdadero descubrimiento.

[8] Como a menudo sucede en la ciencia, un segundo grupo, de la Biocene Company de Siena (Italia), seguía una estrategia similar. Aunque nosotros reconocimos antes la asociación con las úlceras, y también clonamos antes el gen, una vez comenzaron los miembros del grupo, descubrieron con mayor rapidez muchas de las mismas asociaciones. Por casualidad, nos enteramos de que habían identificado el mismo gen y le habían dado un nombre diferente. Guiados por un espíritu compartido de colaboración científica, al final acordamos un nombre común, CagA, porque aquellas cepas producían niveles inusualmente elevados de la citotoxina que daña las células humanas (gen A asociado a la citotoxina). Esta colaboración salvó al campo de la

incertidumbre y la división que se producen cuando hay dos nombres para el mismo objeto. (Véase M. K. Tummuru *et al.*, «Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*. Evidence of linkage to cytotoxin production», *Infection and Immunity*, 61 [1993], pp. 1799-1809; A. Covacci *et al.*, «Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90 [1993], pp. 5791-5795.)

[9] T. L. Cover *et al.*, «Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains», *Journal of Biological Chemistry*, 269 (1994), pp. 10566-10573, y T. L. Cover y M. J. Blaser, «Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*», *Journal of Biological Chemistry*, 267 (1992), pp. 10570-10575, describen el descubrimiento de la proteína que llamamos VacA, y luego el gen *vacA*. VacA fue descubierta como una toxina, pero ahora la veo como una molécula de señalización, la forma que tiene *H. pylori* de decirle al huésped qué quiere que este haga. Un efecto de la VacA es atenuar la respuesta inmunitaria de los linfocitos T como un modo de asegurar su propia supervivencia. (Véase B. Gebert *et al.*, «*Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation», *Science*, 301 [2003], pp. 1099-1102.) Si la respuesta inmunitaria está demasiado atenuada, es posible que no haya suficiente inflamación para *H. pylori* y, por lo tanto, sus nutrientes sean insuficientes. Entonces tiene que encontrar un equilibrio. Hace muchos años, Tim y yo teníamos la idea de que CagA es el acelerador y VacA es el freno. Todavía parece una buena comparación.

[10] En 1989 publicamos un artículo en el *New England Journal of Medicine* sobre la relación de *H. pylori* con la gastritis (C. P. Dooley *et al.*, «Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in

asymptomatic persons», *New England Journal of Medicine*, 321 [1989], pp. 1562-1566) en el que confirmamos una vez más la utilidad de nuestro análisis sanguíneo. Después de leer este artículo, el doctor Nomura me escribió. Nos comunicamos sobre todo por correo, y algunas veces por teléfono. Aunque colaboramos estrechamente en una serie de estudios que fueron muy importantes para ambos y trabajamos muy bien juntos, no nos conocimos en persona hasta pasados ¡diez años!

[11] Cuatro artículos publicados en 1991 mostraron notables asociaciones entre *H. pylori* y el desarrollo de cáncer gástrico: J. Parsonnet *et al.*, «*Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma», *New England Journal of Medicine*, 325 (1991), pp. 1127-1131; Nomura *et al.*, «*Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma», art. cit.; D. Forman *et al.*, «Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. Evidence from a prospective investigation», *British Medical Journal*, 302 (1991), pp. 1302-1305, y Talley *et al.*, «Gastric adenocarcinoma», art. cit. Más tarde demostramos que tener una cepa con *cagA* casi duplicaba el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (M. J. Blaser *et al.*, «Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach», *Cancer Research*, 55 [1995], pp. 2111-2115) y su precursora, la gastritis atrófica crónica (E. J. Kuipers *et al.*, «*Helicobacter pylori* and atrophic gastritis. Importance of the *cagA* status», *Journal of the National Cancer Institute*, 87 [1995], pp. 1777-1780).

[12] Graham, «The only good *H. pylori*», art. cit.

[13] La prueba de que *H. pylori* es antiguo nos la ofrecen los siguientes artículos: Falush *et al.*, «Traces of human migration», art. cit.; B. Linz *et al.*, «An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*», *Nature*, 445 (2007), pp. 915-918; Y. Moodley *et al.*,

«The peopling of the Pacific from a bacterial perspective», *Science*, 323 (2009), pp. 527-530; S. Breurec *et al.*, «Evolutionary history of *Helicobacter pylori* sequences reflect past human migrations in Southeast Asia», *PLoS ONE*, 6 (2011), p. e22058, e Y. Moodley *et al.*, «Age of the association between *Helicobacter pylori* and man», *PLoS Pathogens*, 8 (2012), p. e1002693.

[14] J. Raymond *et al.*, «Genetic and transmission analysis of *Helicobacter pylori* strains within a family», *Emerging Infectious Diseases*, 10 (2004), pp. 1816-1821.

[15] M. J. Blaser, «*Helicobacter pylori* eradication and its implications for the future», *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 11, supl. 1 (1997), pp. 103-107; «Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal», art. cit.; «*Helicobacters* are indigenous to the human stomach», art. cit.; «In a world of black and white, *Helicobacter pylori* is gray», *Annals of Internal Medicine*, 130 (1999), pp. 695-697.

[16] Blaser y Kirschner, «The equilibria that allow bacterial persistence», art. cit.

10. ARDOR DE ESTÓMAGO

[1] G. M. Eisen *et al.*, «The relationship between gastroesophageal reflux and its complications with Barrett's esophagus», *American Journal of Gastroenterology*, 92 (1997), pp. 27-31; H. B. El-Serag, «Time trends of gastroesophageal reflux disease. A systematic review», *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5 (2007), pp. 17-26.

[2] J. Lagergren *et al.*, «Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma», *New England Journal of Medicine*, 340 (1999), pp. 825-831.

[3] En 1950 Norman Barrett, un cirujano inglés, informó del hallazgo de tejido anómalo en el esófago. Esta anomalía se denomina hoy síndrome de Barrett, y su descubridor es ahora sir Norman Barrett.

[4] La incidencia del adenocarcinoma esofágico no deja de aumentar, y no solo porque haya más vigilancia e informes. (Véase H. Pohl y H. G. Welch, «The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence», *Journal of the National Cancer Institute*, 97 [2005], pp. 142-146.)

[5] J. J. Vicari *et al.*, «The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease», *Gastroenterology*, 115 (1998), pp. 50-57, y M. F. Vaezi *et al.*, «*CagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus», *American Journal of Gastroenterology*, 95 (2000), pp. 2206-2211. Otros estudios más recientes sobre la ERGE y el síndrome de Barrett son: D. A. Corley *et al.*, «*Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus. A community-based study», *Gut*, 57 (2008), pp. 727-733, y L. A. Anderson *et al.*, «Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. Results from the FINBAR case-control study», *Gut*, 57 (2008), pp. 734-739. Aunque todos muestran asociaciones inversas, los datos más sólidos son los del estudio de Corley, que demuestran que en las personas con cepas con *cagA* se reduce un 92 por ciento el riesgo de desarrollar síndrome de Barrett.

[6] J. Labenz *et al.*, «Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis», *Gastroenterology*, 112 (1997), pp. 1442-1447.

[7] W. H. Chow *et al.*, «An inverse relation between *cagA*⁺ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia

adenocarcinoma», *Cancer Research*, 58 (1998), pp. 588-590; R. M. Peek *et al.*, «The role of *Helicobacter pylori cagA*+ strains and specific host immune responses on the development of premalignant and malignant lesions of the gastric cardia», *International Journal of Cancer*, 82 (1999), pp. 520-524; R. J. L. F. Loffeld *et al.*, «Colonization with *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus», *Digestion*, 62 (2000), pp. 95-99; F. Kamangar *et al.*, «Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity», *Journal of the National Cancer Institute*, 98 (2006), pp. 1445-1452.

[8] Dos estudios presentados en congresos científicos a finales de 1990 fueron muy instructivos. En el estudio Eurogast (P. M. Webb *et al.*, «Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens. An international study», *Gastroenterology*, 116 [1999], pp. 269-276), se realizaron biopsias estomacales y se evaluaron los niveles sanguíneos de proteínas que se producen en el estómago a los 2.850 pacientes de trece países a los que se realizó una endoscopia gastroduodenal. Como era de esperar, en las personas con *H. pylori* había una proporción mayor de una proteína de la sangre indicativa de cambios atróficos (pepsinógeno) que en aquellas sin el microorganismo, y en aquellas con cepas con *cagA* había proporciones de esta proteína aún más alteradas que en aquellas con cepas sin *cagA*. En un estudio de la misma época, Y. Yamaji *et al.* («Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer. Analysis of 5732 Japanese subjects», *Gut*, 49 [2001], pp. 335-340) demostraron que, en Japón, las personas que padecían reflujo tenían un patrón de cambios en el tejido gástrico y en la producción de proteínas que era el inverso de aquellas con cáncer de estómago. A medida que aumentaban los signos de gastritis atrófica —una enfermedad precursora

del cáncer gástrico—, disminuía la prevalencia del reflujo. Estos dos estudios, realizados con miles de pacientes, respaldan las funciones mixtas de *H. pylori* en relación con las enfermedades del estómago y el esófago.

11. DIFICULTADES RESPIRATORIAS

[1] Mecanismo de acción en cepas con CagA. En 1995 publicamos la primera prueba de que *H. pylori* tiene un sistema de secreción de tipo IV que es capaz de transportar productos de *H. pylori* a las células que recubren la pared del estómago, pero no sabíamos qué es lo que exporta (M. K. Tummuru *et al.*, «*Helicobacter pylori picB*, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells», *Molecular Microbiology*, 18 [1995], pp. 867-876). Para el año 2000, varios grupos (los más notables son S. Odenbreit *et al.*, «Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by Type IV secretion», *Science*, 287 [2000], pp. 1497-1500, así como A. Covacci y R. Rappuoli, «Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins. Trojan horses for the host cell», *Journal of Experimental Medicine*, 191 [2000], pp. 587-592) demostraron que hay un sistema de tipo IV, y que el material que se inyecta no es otro que la proteína CagA que nosotros (y Covacci) habíamos encontrado una década antes; en nuestro caso, probando la biblioteca de genes de *H. pylori* en mi suero (véase el capítulo 9). No es de extrañar que yo produjera anticuerpos contra la CagA; la cepa de *H. pylori* de la que yo era portador inyectaba la proteína en la pared de mi estómago todos los días, y eso durante años.

[2] A. L. Kozyrskyj *et al.*, «Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life», *Chest*, 131 (2007), pp. 1753-1759.

[3] M. E. Fernández-Beros *et al.*, «Seroprevalence of *Helicobacter pylori*

is associated with later age of onset of asthma in urban adults», resumen presentado en mayo de 2005 en el American Thoracic Society Annual Meeting celebrado en San Diego, California.

[4] A fines de la década de 1990, Guillermo había realizado pruebas en más de once mil personas en aquel estudio como parte de un contrato gubernamental. Acababa de recibir pequeños tubos de suero numerados sin dato alguno sobre las características de los sujetos de los que provenían. Iba a ciegas por completo, y algunas de las muestras eran en realidad duplicados deliberados para comprobar hasta qué punto eran reproducibles los ensayos. Sus resultados fueron maravillosamente reproducibles, lo cual dejó a los patrocinadores (y a nosotros) muy satisfechos. Tras la publicación del correspondiente artículo (J. E. Everhart *et al.*, «Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States», *Journal of Infectious Diseases*, 181 [2000], pp. 1359-1363), por fin se hizo pública una gran cantidad de datos de NHANES III en complicadas tablas y hojas de cálculo que estadísticos cualificados podían examinar. Ya habíamos analizado antes la relación entre *H. pylori* y la obesidad con NHANES III (I. Cho *et al.*, «*Helicobacter pylori* and overweight status in the United States. Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey», *American Journal of Epidemiology*, 162 [2005], pp. 579-584) y no encontramos ninguna relación, pero adquirimos práctica en el uso de este complejo conjunto de datos.

[5] J. Reibman *et al.*, «Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population», *PLoS ONE*, 3 (2008), p. e4060; Y. Chen y M. J. Blaser, «Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies», *Archives of Internal Medicine*, 167 (2007), pp. 821-827.

[6] Y. Chen y M. J. Blaser, «*Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma», *Journal of Infectious Diseases*, 198

(2008), pp. 553-560.

[7] R. Rad *et al.*, «CD25⁺/Foxp3⁺ T cells regulate gastric inflammation and *Helicobacter pylori* colonization in vivo», *Gastroenterology*, 131 (2006), pp. 525-537; K. Robinson *et al.*, «*Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses», *Gut*, 57 (2008), pp. 1375-1385.

[8] I. C. Arnold *et al.*, «*Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells», *Journal of Clinical Investigation*, 121 (2011), pp. 3088-3093; M. Oertli *et al.*, «DC-derived IL-18 drives T-reg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection», *Journal of Clinical Investigation*, 122 (2012), pp. 1082-1096.

[9] A. Nomura *et al.*, «*Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration», *Annals of Internal Medicine*, 120 (1994), pp. 977-981.

[10] Blaser, «*Helicobacters* are indigenous to the human stomach», art. cit.

12. MÁS ALTOS

[1] Lewis Goldfrank, doctor en medicina y presidente del Departamento de Medicina de Emergencia del Langone Medical Center y el Bellevue Hospital Center de la Universidad de Nueva York.

[2] L. J. Mata, *The Children of Santa Maria Cauque. A Prospective Field Study of Health and Growth*, Cambridge (Massachusetts), MIT Press, 1978.

[3] A. S. Beard y M. J. Blaser, «The ecology of height. The effect of microbial transmission on human height», *Perspectives in Biology and Medicine*, 45 (2002), pp. 475-498.

[4] Aún hoy en día no acabamos de saber cómo se adquiere *H. pylori* en los primeros años de vida. Sabemos que tener una madre sin este microorganismo reduce considerablemente el riesgo de que un niño lo adquiriera, pero hasta ahora no se ha encontrado en la vagina; incluso en comunidades en las que casi todas las madres lo tienen, rara vez se detecta en sus hijos antes del primer año de vida. O estuvo allí todo el tiempo y fue suprimido, o en realidad se adquiere más tarde, de la madre o de los hermanos, el padre o los amigos (en la guardería o en la escuela). O es posible que, en cada cien niños positivos, haya una mezcla de todos. Pero sigue siendo un misterio. Sabemos que no lo tiene el perro de la familia, porque los perros no tienen *H. pylori*; ellos tienen sus propios *Helicobacter*.

[5] Este es un mecanismo de transmisión de microbios de las heces de una persona a la boca de otra. Los alimentos, el agua y las manos pueden ser intermediarios. Enfermedades infecciosas como la poliomielitis, la hepatitis A y la fiebre tifoidea se transmiten de esta manera.

[6] C. U. Nwokolo *et al.*, «Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*», *Gut*, 52 (2003), pp. 637-640, y F. François *et al.*, «The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin», *BMC Gastroenterology*, 11 (2011), p. 37.

[7] Beard y Blaser, «The ecology of height», art. cit.

[8] Blaser y Kirschner, «The equilibria that allow bacterial persistence», art. cit.

13. ...Y MÁS GORDOS

[1] Pero ¿de dónde provenía el dinero para hacer aquel trabajo? Hay una paradoja en la forma en que se financia la medicina en Estados Unidos y en

otros lugares. Para obtener una subvención, es necesario presentar «datos preliminares» que respalden la idea que se quiere poner a prueba y la hagan posible. Pero ¿cómo hacer los estudios de su viabilidad sin el dinero que proporciona la subvención? Es un círculo vicioso. En aquel momento tuve la suerte de disponer de los medios para financiar una nueva idea. Primero, porque tenía varios proyectos de investigación en curso y había acumulado a lo largo de los años equipos y suministros que podíamos utilizar para un nuevo proyecto. Y luego porque, al estar en una universidad, había estudiantes y becarios que buscaban uno, una forma de desarrollar su carrera profesional. Ilseung se me presentó con esta expectativa. También recibí de varios filántropos una aportación económica que no estaba destinada a ningún fin específico; podía gastarla a mi discreción. A menudo decimos que el dinero discrecional vale el doble debido a su flexibilidad. Con este apoyo, pude comprometerme con Laurie cuando andaba en busca de un laboratorio para hacer su trabajo de posgrado. Finalmente, tuve también la suerte de que un colega me hablara de una vecina que deseaba trabajar en un laboratorio durante el verano, y me dijo que era una estudiante de Princeton. Sentí que era un buen presagio que estuviera tan interesada, y cuando conocí a Yael esa premisa fue confirmada de inmediato. En Estados Unidos, la ciencia tiene mucho de empresarial, y, cuando se tienen buenas ideas, el posterior trabajo duro es condición *sine qua non* del éxito.

[2] Posteriormente, Ilseung solicitó y recibió una subvención del Instituto de Ciencia Clínica y Translacional (CTSI, por sus siglas en inglés) de la Universidad de Nueva York, con fondos de los Institutos Nacionales de Salud, que le permitió realizar esta investigación. El director del CTSI, el doctor Bruce Cronstein, que era miembro de un comité tutorial para ayudar a Ilseung a resolver problemas de investigación, estudió durante muchos años el metabolismo del hueso, y tenía una máquina de DEXA que utilizaba para sus

propios estudios con ratones. Él hizo la sugerencia que nos abrió nuevas perspectivas. En ciencia se necesita una legión para llevar las cosas a buen término.

[3] I. Cho *et al.*, «Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity», *Nature*, 488 (2012), pp. 621-626. Este fue el trabajo principal de Ilseung en el laboratorio, en el cual participaron otros doce científicos —bioquímicos, experimentadores con animales, informáticos y analistas de expresión génica—, contribuyendo cada uno a un aspecto diferente del trabajo. Pero los estudios de Ilseung con pacientes y los dieciséis meses que pasamos llevando a cabo nuevos experimentos y clarificando nuestro trabajo para los revisores anónimos y los editores de *Nature* dieron sus frutos, y el documento fue finalmente publicado, más de cinco años después de que empezáramos el trabajo.

[4] L. Cox *et al.* «Altering the intestinal microbiota during a critical development window has lasting metabolic consequences», *Cell* 158 (2014), pp. 705-721. Este artículo proporciona los detalles de los experimentos de Laurie de las páginas 179-186.

[5] El estado libre de gérmenes es artificial; no existen animales así excepto en laboratorios especializados. Cuando en los animales libres de gérmenes se restablece su microbiota, se dice que han sido «convencionalizados», es decir, devueltos al estado habitual (natural).

[6] En los experimentos de Jeff, los ratones libres de gérmenes pueden utilizarse como tubos de ensayo vivos capaces de reaccionar a la microbiota recién introducida. («Libre de gérmenes» significa que el campo de juego es uniforme y limpio, *tabula rasa*.) (P. J. Turnbaugh *et al.*, «A core gut microbiome in obese and lean twins», *Nature*, 457 [2009], pp. 480-484.)

[7] Luego, Laurie llevó a cabo unos estudios para evaluar la fidelidad con que transferimos los microbios de sus anfitriones originales a los receptores.

Los resultados de la secuenciación del ADN mostraron que lo hicimos increíblemente bien. Estaban bien representados en los receptores incluso los microbios de los que teníamos como prueba una sola secuenciación en nuestra foto de lo que allí había. Por lo tanto, confiábamos en que los ratones libres de gérmenes habían sido colonizados con lo que de verdad había en los STAT o los de control. Cabe señalar que la comunidad de microbios STAT no funcionó tan bien en sus nuevos anfitriones como la comunidad de microbios no tratados. La población era menos resiliente y menos resistente a la invasión de nuevas especies. En esta segunda generación de ratones STAT, la microbiota era más débil, lo cual me preocupa. Véase el capítulo 15, «Invierno antibiótico».

[8] Decidimos estudiar las dos clases de antibióticos más utilizadas en los niños. La primera de ellas, la de los betalactámicos, incluye la penicilina, la amoxicilina y el fármaco llamado Augmentine (amoxicilina con un segundo compuesto para inhibir las enzimas bacterianas que la inactivarían) y las cefalosporinas. La amoxicilina es el antibiótico más recetado a los niños pequeños en Estados Unidos y en la mayoría de los países desarrollados. En 2010 hubo casi 23 millones de tratamientos infantiles con amoxicilina o Augmentine en Estados Unidos, y de ellos más de 6,5 millones en niños menores de dos años. (G. Chai *et al.*, «Trends of outpatient prescription drug utilization in U.S. children, 2002-2010», *Pediatrics*, 130 [2012], pp. 23-31.) Esto supone un promedio de casi un tratamiento con estos antibióticos basados en la amoxicilina por cada niño pequeño y año. Los macrólidos son la segunda clase de antibióticos utilizados en niños pequeños. El más conocido es la eritromicina, disponible desde hace más de cincuenta años, pero en los últimos veinte se han utilizado agentes de acción más prolongada y más amplio espectro, como la claritromicina y la azitromicina (el Z-pak, que se ha beneficiado de una estrategia de marketing como nunca antes se había

empleado). En 2010, los niños estadounidenses recibieron más de diez millones de tratamientos con azitromicina, que se convirtió en el antibiótico más recetado del país. Era tan caro que cualquiera que lo comprara lo usaría. (Ahora no tiene la protección de la patente, y el precio ha bajado.) La tilosina que empleamos es el macrólido de uso más fácil y económico en ratones, y acerca de él existe una amplia literatura que nos ayudó a determinar las dosis correctas.

[9] El aumento de la estatura humana comenzó antes de que se descubrieran los antibióticos, al menos en los países occidentales. Pero estos experimentos (tanto STAT como PAT) indican que los antibióticos —y no se limitan a un solo tipo— afectan a la composición microbiana (véase más adelante) y pueden repercutir en el desarrollo óseo temprano. Ciertamente, esto podría ser parte de la historia y explicar por qué los recientes aumentos de la estatura en China están recapitulando en cuarenta años los que se produjeron durante cien en Europa y Estados Unidos.

[10] Trabajamos en estrecha colaboración con los doctores Erica Sodergren y George Weinstock, quienes dirigen un importante centro de secuenciación del genoma en la Universidad de Washington en San Luis. Una vez que nos enviaron la información sobre las secuenciaciones, Alex Alekseyenko, un miembro de la facultad de la Universidad de Nueva York que es experto en bioinformática, decodificó y deconstruyó los datos, para luego analizarlos.

[11] No pudimos encontrar pruebas de la presencia de muchos de los microbios observados en las madres y en los ratones de control. O bien habían sido eliminados permanentemente, o bien todavía estaban presentes pero en cantidades muy reducidas, por debajo de nuestra capacidad para detectarlos —en cuyo caso, las bacterias que florecieron bajo la influencia del tratamiento con tilosina todavía los estaban inhibiendo, mucho después de que esta desapareciera—. Esto puede suceder porque tienen tal ventaja en la vida

temprana —un «efecto fundador»— que son capaces de mantener su mayor número.

[12] Gracias al doctor Ernst Kuipers, mi anterior estudiante posdoctoral y ahora amigo de hace mucho tiempo, pudimos trabajar con un grupo holandés para abordar este otro aspecto. Una gran cohorte de más de diez mil madres y sus hijos recién nacidos en Rotterdam habían sido inscritos en un tipo de estudio que podría proporcionar respuestas a importantes preguntas relativas al desarrollo, pero que requería varios años, tiempo necesario para que los niños tuvieran la edad suficiente para aportar cualquier dato razonable sobre los resultados. Estados Unidos se encuentra en las primeras etapas del Estudio Nacional Infantil, cuyo objetivo es inscribir hasta cien mil niños, obtener mucha información y ver qué tipo de alteraciones —especialmente el asma, la obesidad y la diabetes— se desarrollan. Los resultados de este estudio estarán disponibles dentro de unos años.

[13] Los doctores Leo Trasande y Jan Blustein, profesores de la Universidad de Nueva York que trabajan sobre todo en pediatría y políticas sanitarias respectivamente, son expertos epidemiólogos. Ambos encontraron el estudio ALSPAC (J. Golding *et al.*, «ALSPAC. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children, I. Study methodology», *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15 [2001], pp. 74-87) y dirigieron los análisis (L. Trasande *et al.*, «Infant antibiotic exposures and early-life body mass», *International Journal of Obesity*, 37 [2013], pp. 16-23; J. Blustein *et al.*, «Association of caesarian delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years», *International Journal of Obesity*, 37 [2013], pp. 900-906).

[14] Un estudio realizado en Boston con 1.255 parejas de madre e hijo (S. Y. Huh *et al.*, «Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool children. A prospective cohort study», *Archives of the Diseases in Childhood*, 97 [2012], pp. 610-616) encontró un riesgo de obesidad significativamente

más elevado en los nacidos por cesárea. Un estudio canadiense (K. Flemming *et al.*, «The association between caesarean section and childhood obesity revisited. A cohort study», *Archives of the Diseases in Childhood*, 98 [2013], pp. 526-532) demostró que la cesárea es un factor de riesgo en general, pero que si se controla el peso excesivo de las madres, ese riesgo desaparece. Algo similar mostraba nuestro estudio ALSPAC (J. Blustein *et al.*, art. cit.), en el que casi todo el riesgo se concentraba en los nacidos de madres que ya tenían sobrepeso. Hay muchas posibles explicaciones para esto; una es que las madres con sobrepeso ya tienen una microbiota mermada, y la cesárea se suma al problema en la siguiente generación. En Brasil, país donde la tasa de cesáreas superó el 50 por ciento en 2009 —lo que significa que en más de la mitad de los tres millones de nacimientos se recurrió a esta intervención—, dos estudios arrojaron resultados diferentes. H. A. Goldani *et al.* («Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study», *American Journal of Clinical Nutrition*, 93 [2011], pp. 1344-1347), que entre veintitrés y veinticinco años más tarde estudiaron una cohorte de nacimientos de 1978, encontraron un aumento del 50 por ciento de la obesidad en los nacidos por cesárea que no podía explicarse por otros factores. Pero F. C. Barros *et al.* («Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood. Evidence from 3 Brazilian birth cohorts», *American Journal of Clinical Nutrition*, 95 [2012], pp. 465-470), al estudiar tres cohortes de nacimientos posteriores, demostraron efectos que iban en la misma dirección, pero no fueron estadísticamente significativos. Los autores analizaron los factores de confusión no considerados en su estudio. Sin embargo, en un estudio posterior de los mismos autores (B. L. Horta *et al.*, «Birth by caesarean section and prevalence of risk factors for non-communicable diseases in young adults. A birth cohort study», *PLoS ONE*, 8 [2013], p. e74301), un seguimiento de la

cohorte de nacidos en 1982 hasta el momento de su examen de ingreso en el ejército a los dieciocho años (y con un seguimiento hasta los veintitrés), se encontró que la cesárea estaba asociada con un aumento del índice de masa corporal (IMC), de la cantidad de grasa corporal y también de la tensión arterial sistólica.

[15] Otros riesgos de enfermedad que algunos estudios han asociado a las cesáreas son: A. K. Hansen *et al.*, «Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section. Cohort study», *British Medical Journal*, 336 (2008), pp. 85-87; C. Roduit *et al.*, «Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section», *Thorax*, 64 (2009), pp. 107-113; H. Renz-Polster *et al.*, «Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood», *Clinical and Experimental Allergy*, 35 (2005), pp. 1466-1472; P. Bager *et al.*, «Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease. Meta-analyses», *Clinical and Experimental Allergy*, 38 (2008), pp. 634-642; C. R. Cardwell *et al.*, «Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus. A meta-analysis of observational studies», *Diabetologia*, 51 (2008), pp. 726-735. No todos los estudios muestran una asociación con estas enfermedades; algunos son a pequeña escala y de escaso alcance, y otros tienen múltiples factores de confusión, pero ciertamente hay una evidencia creciente de que los costes biológicos de la cesárea no solo se experimentan durante el primer mes después del nacimiento.

14. A VUELTAS CON LAS PLAGAS MODERNAS

[1] La epidemiología de la DM (*Diabetes mellitus*) del tipo 1 está cambiando en Estados Unidos (T. H. Lipman *et al.*, «Increasing incidence of

type 1 diabetes in youth. Twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry», *Diabetes Care*, 36 [2013], pp. 1597-1603) y en Europa (C. C. Patterson *et al.*, «Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20. A multicenter prospective registration study», *The Lancet*, 373 [2009], pp. 2027-2033).

[2] E. Bonifacio *et al.*, «Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk», *Diabetes*, 60 (2011), pp. 3300-3306; R. M. Viner *et al.*, «Childhood body mass index (BMI), breastfeeding and risk of Type 1 diabetes. Findings from a longitudinal national birth cohort», *Diabetic Medicine*, 25 (2008), pp. 1056-1061; M. Ljungkrantz *et al.*, «Type 1 diabetes. Increased height and weight gains in early childhood», *Pediatric Diabetes*, 9 (2008), pp. 50-56; E. Hyppönen *et al.*, «Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children», *Diabetes Care*, 23 (2000), pp. 1755-1760. En unos estudios clásicos con inmigrantes llegados a Inglaterra, Bodansky y sus colegas demostraron que en los niños nacidos en Reino Unido hubo tasas más altas que en los nacidos en su país de origen (H. J. Bodansky *et al.*, «Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population», *British Medical Journal*, 304 [1992], pp. 1020-1022). En conjunto, todo apunta a fuertes influencias ambientales que incrementan las tasas de diabetes de tipo 1, aunque la exposición al entorno ganadero no parece ser importante (K. Radon *et al.*, «Exposure to farming environments in early life and type 1 diabetes. A case-control study», *Diabetes*, 54 [2005], pp. 3212-3216).

[3] Los ratones NOD (diabéticos no obesos) son una raza particular que tiene una mayor susceptibilidad a desarrollar diabetes autoinmune con muchas características que se parecen a la de tipo 1 en niños. Los ratones afectados sufren una progresiva destrucción inmunitaria de los islotes de Langerhans,

donde se produce la insulina. La raza fue identificada por primera vez en Japón a fines de los años setenta. (Véase H. Kikutani y S. Makino, «The murine autoimmune diabetes model. NOD and related strains», *Advances in Immunology*, 51 [1992], pp. 285-322.) La diabetes se desarrolla entre el 50 y el 80 por ciento de los ratones hembras y entre el 20 y el 40 por ciento de los machos. Es curioso que, cuando los ratones se mantienen en jaulas o espacios completamente limpios, padecen diabetes con mayor frecuencia. En lugares con muchas camas compartidas, la frecuencia es menor. La observación general es que «la suciedad protege». Esto indica que existen agentes transmisibles (microbios) cuya presencia reduce el riesgo de desarrollar diabetes. La diferencia de sexo en los ratones NOD difiere de la de los humanos, pero permite el análisis de los factores relevantes que subyacen a la dicotomía.

[4] Ali y yo discutimos esto. A pesar de la limitación de la JDRF, acordamos que estudiaríamos tanto PAT como STAT, porque queríamos tener dos oportunidades de éxito. Afortunadamente, contaba con otros fondos de un filántropo que podía usar para gastos adicionales, y Ali había recibido apoyo del Instituto Médico Howard Hughes para avanzar en su carrera. Junto con la promesa de financiación de la JDRF, le dije a Ali: «Tu trabajo preliminar va muy bien. ¿Por qué en lugar de tomarte solo un año fuera de la Escuela de Medicina no te tomas más tiempo y obtienes un doctorado con tu trabajo?». Esto suponía un gran cambio en los planes de su carrera. Le propuse esto un viernes, y el lunes ya estaba decidida. «¡Lo haré!», me dijo emocionada, y el programa de doctorado de la Universidad de Nueva York la aceptó de inmediato. Ha sido una estudiante increíble, que ha hecho ya importantes descubrimientos.

[5] La incidencia de la enfermedad celíaca continúa aumentando: T. Not *et al.*, «Celiac disease risk in the USA. High prevalence of antiendomysium

antibodies in healthy blood donors», *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 33 (1998), pp. 494-498. Uno de cada 250 donantes de sangre sanos en Estados Unidos: P. H. R. Green *et al.*, «Characteristics of adult celiac disease in the USA. Results of a national survey», *American Journal of Gastroenterology*, 96 (2001), pp. 126-131. Uno de cada 133 adultos; uno de cada 56 si se incluyen trastornos afines: J. F. Ludvigsson *et al.*, «Increasing incidence of celiac disease in a North American population», *American Journal of Gastroenterology*, 108 (2013), pp. 818-824. Uno de cada 141, según datos de NHANES: A. Rubio-Tapia, «The prevalence of celiac disease in the United States», *American Journal of Gastroenterology*, 107 (2012), pp. 1538-1544.

[6] K. Marild *et al.*, «Antibiotic exposure and the development of celiac disease. A nationwide case-control study», *BMC Gastroenterology*, 13 (2013), p. 109.

[7] B. Lebwohl *et al.*, «Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization», *American Journal of Epidemiology*, 178 (2013), pp. 1721-1730.

[8] K. Marild *et al.*, «Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring. A nationwide case-control study», *Gastroenterology*, 142 (2012), pp. 39-45.

[9] A. Hviid *et al.*, «Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood», *Gut*, 60 (2011), pp. 49-54.

[10] Kozyrskyj *et al.*, «Increased risk of childhood asthma», art. cit.

[11] S. H. Sicherer *et al.*, «US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy. 11-year follow-up», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125 (2010), pp. 1322-1326.

[12] L. A. Hicks *et al.*, «US outpatient antibiotic prescribing, 2010», *New England Journal of Medicine*, 368 (2013), pp. 1461 y 1462.

[13] Chai *et al.*, «Trends of outpatient prescription», art. cit.

[14] Los datos de los CDC sobre los macrólidos se revelaron por primera vez en un encuentro (L. Hicks *et al.*, «Antimicrobial prescription data reveal wide geographic variability in antimicrobial use in the United States, 2009», presentado en la 48.^a reunión anual de la IDSA en Vancouver, Canadá, del 21 al 24 de octubre de 2010), cuyo resumen está disponible en <<https://idsa.confex.com/idsa/2010/webprogram/Paper3571.html>>. Además del uso total de antibióticos, los científicos examinaron el uso de macrólidos y el de fluoroquinolonas, que incluyen la ciprofloxacina, la levofloxacina y otras. Los tres histogramas (uso total, macrólidos y fluoroquinolonas) son muy similares. Me estoy centrando en los macrólidos porque las fluoroquinolonas no suelen usarse en niños y los macrólidos sí. La acitromicina fue el segundo antibiótico más recetado a los niños estadounidenses en 2010 (véase Chai *et al.*, «Trends of outpatient prescription», art. cit.). Los datos de los CDC no distinguen entre los macrólidos que se utilizan en cada estado, pero es probable que la acitromicina domine en todas partes debido al notable crecimiento de sus ventas. Una advertencia final es que los gráficos de los CDC muestran el uso de antibióticos en todas las edades. No se desglosa por año de vida, por lo que no sabemos si las relaciones observadas en todas las edades también son válidas para los niños. Debería analizarse. Una fuente sobre los niveles de obesidad es «Overweight and Obesity» (Atlanta, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2012), disponible en <www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>.

[15] La primera observación escrita, y generalmente aceptada, de un problema relacionado con el autismo fue el documento de Leo Kanner, nacido en Austria, que había fundado una clínica psiquiátrica infantil en el hospital Johns Hopkins (L. Kanner, «Autistic disturbances of affective contact», *Nervous Child*, 2 [1943], pp. 217-250). Desde que se identificó, ha habido

muchas pruebas de su extensión, a pesar de la tendencia al sobrediagnóstico del autismo y otros trastornos afines. (Véase I. Hertz-Picciotto y L. Delwiche, «The rise in autism and the role of age at diagnosis», *Epidemiology*, 20 [2009], pp. 84-90; C. J. Newschaffer *et al.*, «The epidemiology of autism spectrum disorders», *Annual Review of Public Health*, 28 [2007], pp. 235-258.) En 2012, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades hicieron la estimación de que uno de cada ochenta y ocho niños padecía algún trastorno en el espectro del autismo (www.cdc.gov/media/releases/2012/p0329_autism_disorder.html).

[16] Estudios con roedores sobre la señalización intestinal dirigida al cerebro que involucran al microbioma: J. F. Cryan y T. G. Dinan, «Mind-altering microorganisms. The impact of the gut microbiota on brain and behaviour», *Nature Reviews Neuroscience*, 13 (2012), pp. 701-712, y R. Díaz Heijtz *et al.*, «Normal gut microbiota modulates brain development and behavior», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108 (2011), pp. 30473052.

[17] D. Kiser *et al.*, «The reciprocal interaction between serotonin and social behaviour», *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36 (2012), pp. 786-798, y B. O. Yildirim y J. J. L. Derksen, «Systematic review, structural analysis and new theoretical perspective on the role of serotonin and associated genes in the etiology of psychopathology and sociopathy», *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37 (2013), pp. 1254-1296.

[18] Hemos revisado este tema (C. S. Plottel y M. J. Blaser, «Microbiome and malignancy», *Cell Host & Microbe*, 10 [2011], pp. 324-335), que incluye muchas de las principales referencias.

[19] M. C. King *et al.*, «Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2», *Science*, 302 (2003), pp. 643-646. Según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, en torno al 12 por ciento

de las mujeres estadounidenses desarrollan cáncer de mama en algún momento de su vida, pero aquellas con mutaciones en BRCA1 tienen una probabilidad del 55-65 por ciento de desarrollarlo antes de los setenta años, y las que tienen mutaciones en BRCA2 del 45 por ciento. El cáncer de ovario es menos común, pero una mutación en BRCA aumenta el riesgo (a todas las edades y en la población general es del 1,4 por ciento; el riesgo con BRCA1 es del 39 por ciento y con BRCA2 es del 11-17 por ciento). La doctora Mary Claire King fue una de las descubridoras de BRCA1, y ha sido pionera en los estudios que se han llevado a cabo para evaluar su importancia. En su revisión de 2003 en *Science*, proporcionó datos indicativos de que las mujeres que tienen estas mutaciones desarrollan cáncer de mama a diferentes edades. Pero lo que resultó particularmente alarmante para mí fue que, entre las nacidas después de 1940, la curva de edad se había desplazado hacia la izquierda. A cualquier edad, las mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2 que nacieron después de 1940 tenían un riesgo mucho mayor de desarrollar cáncer de mama que las nacidas antes de ese año. Aunque no se realizaron suficientes análisis genéticos, estos datos sugieren que ha habido un notable riesgo ambiental añadido al riesgo genético observado en estas mujeres.

[20] M. J. Blaser y S. Falkow, «What are the consequences of the disappearing human microbiota?» *Nature Reviews Microbiology*, 7 (2009), pp. 887-894.

[21] Rachel Carson, *Silent Spring*, Boston, Houghton Mifflin, 1962. [Hay trad. cast.: *Primavera silenciosa*, Barcelona, Crítica, 2016.] Leí este libro cuando tenía trece años, e influyó mucho en mis ideas sobre las interconexiones que existen en nuestro planeta.

15. INVIERNO ANTIBIÓTICO

[1] La familia de Peggy Lillis ha creado la Peggy Lillis Memorial Foundation para promover la educación pública acerca de *C. diff.*

[2] R. E. Polk *et al.*, «Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals. Comparison of defined daily dose and days of therapy», *Clinical Infectious Diseases*, 44 (2007), pp. 664-670.

[3] V. G. Loo *et al.*, «A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality», *New England Journal of Medicine*, 353 (2005), pp. 2442-2449, y M. Warny *et al.*, «Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe», *The Lancet*, 366 (2005), pp. 1079-1084.

[4] Informe del CDC, «Antibiotic resistance threats in the United States, 2013», en <www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>.

[5] En sus experimentos iniciales, Marjorie Bohnhoff y sus colegas demostraron que la dosis de *Salmonella* necesaria para infectar a la mitad de los ratones expuestos pasó de unas cien mil células bacterianas a tres después de una exposición de un día al antibiótico estreptomycin. (M. Bohnhoff *et al.*, «Effect of streptomycin on susceptibility of intestinal tract to experimental *Salmonella* infection», *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 86 [1954], pp. 132-137.) En estudios posteriores, el equipo amplió el trabajo y demostró que la penicilina era tan efectiva como la estreptomycin, que podía aumentar la vulnerabilidad de los ratones a una especie de *Staphylococcus* que era incapaz de colonizar por sí misma, y que inyectar el antibiótico en los tejidos no tenía efecto, lo que implicaba a las bacterias intestinales normales en el efecto protector y su agotamiento por los antibióticos cuando aparecían las infecciones. (M. Bohnhoff y C. P. Miller, «Enhanced susceptibility to *Salmonella* infection in streptomycin-treated mice», *Journal of Infectious Diseases*, 111 [1962], pp. 117-127.) Estas y

otras observaciones tienen más de cincuenta años, pero en gran parte han permanecido en el olvido.

[6] C. A. Ryan *et al.*, «Massive outbreak of antimicrobial-resistant salmonellosis traced to pasteurized milk», *Journal of the American Medical Association*, 258 (1987), pp. 3269-3274.

[7] M. Sjölund *et al.*, «Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*», *Annals of Internal Medicine*, 139 (2003), pp. 483-487; M. Sjölund *et al.*, «Persistence of resistant *Staphylococcus epidermidis* after a single course of clarithromycin», *Emerging Infectious Diseases*, 11 (2005), pp. 1389-1393. *Staphylococcus epidermidis* es un tipo muy común de *Staphylococcus* que coloniza la piel humana y que tiene menos posibilidades de convertirse en un patógeno que el de *S. aureus*. Un cambio en su concentración es un buen indicador de perturbaciones en el medio epidérmico.

[8] En los últimos años se han realizado estudios fundamentales que describen las características de las poblaciones de bacterias residentes en nuestro cuerpo, así como los genes que poseen. Para una introducción a este campo de investigación, véase Huttenhower *et al.*, «Structure, function and diversity», art. cit., y Qin *et al.*, «A human gut microbial gene catalogue», art. cit.

[9] T. Yatsunenکو *et al.* descubrieron que los adultos de Estados Unidos tenían entre un 15 y un 25 por ciento menos de especies bacterianas en el intestino que los habitantes de Malawi y los amerindios de Venezuela respectivamente (Yatsunenکو *et al.*, «Human gut microbiome viewed across age and geography», art. cit.). Le Chatelier y sus colegas encontraron que una elevada proporción de europeos tenían alrededor de un 40 por ciento menos de genes bacterianos que los europeos con un complemento pleno de genes. Aquellos con un número menor de genes eran mucho más propensos a la

obesidad (Le Chatelier *et al.*, «Richness of human gut microbiome», art. cit.). Aunque estos datos son congruentes con nuestra idea de que el agotamiento de los microbios residentes predispone a la obesidad (Blaser y Falkow, «What are the consequences of the disappearing human microbiota?», art. cit.), aún no permiten determinar la dirección de la causalidad.

16. SOLUCIONES

[1] La causa de la enfermedad de Lyme es *Borrelia burgdorferi*, una bacteria que suele vivir en roedores pero que puede transmitirse a mamíferos más grandes, como los ciervos y nosotros mismos.

[2] El triclosán, un agente antimicrobiano y antifúngico, se ha utilizado desde fines de la década de 1960 para prevenir las infecciones contraídas en los hospitales. En la década de 1970 se utilizó en los desodorantes de las axilas para reducir las poblaciones microbianas que contribuyen a los olores corporales, y hoy en día se encuentra en miles de productos: jabones, dentífricos, cortadores de pizzas, enjuagues bucales, ropa, artículos de limpieza, colchones y algunos suelos, en cualquier lugar donde se quieran reducir las bacterias u hongos. También se ven pequeños dispensadores de desinfectantes para las manos no solo en hospitales, sino también en supermercados, oficinas, aulas, centros de conferencias, hoteles, gimnasios...; de hecho, en todas partes. A medida que los anunciantes estigmatizan a los gérmenes, el público extiende el uso del triclosán y muchos otros productos con efectos antibacterianos similares. Las pruebas de que el triclosán está afectando a las comunidades bacterianas que viven en nosotros no dejan de acumularse. Véase S. Skovgaard *et al.*, «*Staphylococcus epidermidis* isolated in 1965 are more susceptible to triclosan than current isolates», *PLoS ONE*, 8

(2013), p. e62197; D. J. Stickler y G. L. Jones, «Reduced susceptibility of *Proteus mirabilis* to triclosan», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52 (2008), pp. 991-994; A. E. Aiello *et al.*, «Relationship between triclosan and susceptibilities of bacteria isolated from hands in the community», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48 (2004), pp. 2973-2979.

[3] Chai *et al.*, «Trends of outpatient prescription», art. cit. De los ocho principales medicamentos administrados a niños en Estados Unidos en 2010, cinco eran antibióticos, lo cual representa más de 41 millones de tratamientos individuales. En una situación estable, solo estos cinco antibióticos se emplearían en unos diez tratamientos por niño durante los primeros dieciocho años de vida, y los datos indican que hemos mejorado en los últimos años, por lo que la tasa seguramente era más alta en el pasado. Cuatro de los cinco antibióticos eran betalactámicos, descendientes en cierto sentido de la penicilina, y el quinto era la azitromicina, el «Z-pak». Es curioso que los otros tres medicamentos de la lista de los ocho principales, empleados en trece millones de tratamientos, se utilizan en su mayoría para el asma (véase el capítulo 11).

[4] Hicks *et al.*, «US outpatient antibiotic prescribing, 2010», art. cit.

[5] O. Cars *et al.*, «Variation in antibiotic use in the European Union», *The Lancet*, 357 (2001), pp. 1851-1853. En Francia se hacía un uso que cuadruplicaba el de los Países Bajos.

[6] V. Blanc *et al.*, «“Antibiotics only when necessary” campaign in the Alpes-Maritimes District. No negative impact on invasive infections in children in the community 1998-2003», *Presse Médicale*, 37 (2008), pp. 1739-1745. El uso ha caído a la mitad (B. Dunais *et al.*, «Antibiotic prescriptions in French day-care centres: 1999-2008», *Archives of Disease in Childhood*, 96 [2011], pp. 1033-1037).

[7] En respuesta al estudio de Estados Unidos, los investigadores suecos

resumieron el uso de antibióticos en su país en 2012. Las diferencias son sorprendentes. No solo el uso total es menos de la mitad (el 47 por ciento) del nuestro, sino que en los primeros tres años de vida, el periodo más crucial, los niños suecos reciben de promedio menos de un tratamiento y medio con antibióticos frente a los cuatro que reciben los de Estados Unidos. No estamos viendo tasas de mortalidad más altas en los niños suecos (de hecho, son más bajas) ni más déficits auditivos. La variación regional también es menor: la diferencia entre los extremos de la zona urbana de Estocolmo (408/1.000) y la zona rural del norte (315/1.000) es de un 30 por ciento. Véase A. Ternhag y J. Hellman, «More on U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010», *New England Journal of Medicine*, 369 (2013), pp. 1175 y 1176. Estas cifras nos indican que se pueden lograr reducciones importantes de las prescripciones.

[8] A mi padre le diagnosticaron un linfoma de escasa malignidad con ochenta y tantos años. Lo llevó bien sin tratamiento hasta unos cinco años más tarde, cuando sufrió un tipo de anemia grave. En ese momento, el tratamiento se volvió necesario. Después de recibir un anticuerpo para una proteína en la superficie de sus células malignas, respondió pronto y bien. En total recibió cuatro inyecciones semanales mientras estaba sentado en una silla viendo la televisión durante unas horas cada vez. El tratamiento fue fantástico, pero su coste fue enorme, 110.000 dólares. Necesitó tres tratamientos más en los dos años siguientes, y ahora, casi cinco después, se encuentra bien. Pagó sus primas de seguro todos esos años y también hizo sus contribuciones a la Seguridad Social. El tratamiento con este medicamento de diseño amplió sin duda la calidad y la duración de su vida. Las compañías farmacéuticas y los hospitales pueden obtener grandes beneficios de esta manera siempre y cuando los planes de seguros sigan pagando. La enfermedad de mi padre es relativamente infrecuente. Pero tratar millones de infecciones en niños pequeños con medicamentos de diseño del tipo que he descrito quebraría los

bancos; se necesita una economía diferente.

[9] X. Hu *et al.*, «Gene expression profiles in febrile children with defined viral and bacterial infection», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 (2013), pp. 12792-12797.

[10] A. K. Zaas *et al.*, «A host-based RT-PCR gene expression signature to identify acute respiratory viral infection», *Science Translational Medicine*, 5 (2013), 203ra126.

[11] L. Dong *et al.*, «Antibiotic prescribing patterns in village health clinics across 10 provinces of Western China», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62 (2008), pp. 410-415. Los hospitales pueden subir el precio de los antibióticos vendidos a los pacientes, proporcionando incentivos económicos para su uso excesivo. Se estima que el uso de antibióticos que hacen los pacientes supera en más del doble el de los pacientes de Estados Unidos, y en las granjas de cerdos es cuatro veces mayor. En una encuesta realizada en grandes granjas porcinas, Y.-G. Zhu *et al.* encontraron 149 genes diferentes de resistencia a los antibióticos, a menudo en concentraciones extremadamente altas (Y.-G. Zhu *et al.*, «Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 [2013], pp. 3435-3440).

[12] La diverticulitis es una complicación de la diverticulosis, una afección con la presencia en el colon de bolsas del tamaño de un dedo o más pequeñas. Por lo general, la diverticulosis no presenta síntomas y se asocia principalmente al envejecimiento, pero en ocasiones conduce a la diverticulitis. El paciente la describe como una experiencia dolorosa acompañada de fiebre debido a la inflamación de la pared de la bolsa, que crece hacia fuera.

[13] Unos pocos probióticos han tenido éxito en el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas. Tenemos pruebas limitadas de que

pueden ayudar a prevenir la infección por *C. diff* y posiblemente proteger contra infecciones causadas por cepas particularmente virulentas de *E. coli* (O157: H7) (K. Eaton *et al.*, «A cocktail of non-pathogenic bacteria naturally occurring in the digestive tract of healthy humans can protect against a potentially lethal *E. coli* infection [EHEC 0157:H7]», resumen presentado en la 113.^a reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Microbiología en Denver, Colorado, en mayo de 2013). Eaton y sus colegas dieron EHEC a ratones colonizados por seis comensales humanos normales del intestino o no colonizados en absoluto, y encontraron que no había producción de toxinas en el primer grupo, pero sí niveles altos en el segundo. Estos hallazgos indican la posible existencia de probióticos que pueden ayudar a la prevención o el tratamiento de infecciones por EHEC graves.

[14] El estudio aportó pruebas sólidas de que el trasplante fecal cura a pacientes con infecciones recurrentes por *C. diff* (E. van Nood *et al.*, «Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*», *New England Journal of Medicine*, 368 [2013], pp. 407-415).

[15] R. A. Koeth *et al.*, «Intestinal microbiota metabolism of *L*-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis», *Nature Medicine*, 19 (2013), pp. 576-585; W. H. W. Tang *et al.*, «Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk», *New England Journal of Medicine*, 368 (2013), pp. 1575-1584.

[16] La Asociación de Gastroenterología de Estados Unidos pidió a un grupo de médicos y científicos (yo incluido) que comentaran aquella norma. Todos coincidimos en que era apropiada, y discutimos el razonamiento y las implicaciones. Véase G. Hecht *et al.*, «What is the value of a food and drug administration investigational new drug for fecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection?», *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12 (2014), pp. 289-291.

[17] I. Pantoja-Feliciano, «Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development», *ISME Journal*, 7 (2013), pp. 1112-1115. Ida, que estudió su doctorado con Gloria, examinó la relación de la microbiota de los ratones con la vagina y el intestino de sus madres. En su vida más temprana, los microorganismos intestinales de las crías se parecían a los de la vagina de su madre. Mientras eran amamantadas, tenían una microbiota muy restringida dominada por unas pocas bacterias importantes, como *Lactobacillus*, y luego, una vez destetadas, el perfil volvió a cambiar y se parecía al del intestino de sus madres. En unas pocas semanas, el grupo de Gloria había resumido el desarrollo de los microbios intestinales presentes en los inicios de la vida humana.

[18] Rob Knight, un bioquímico neozelandés muy alto y delgado que encabeza un gran grupo de investigación en Colorado, ha sido brillante en la creación de programas de ordenador para analizar y desentrañar la complejidad del microbioma. José Clemente, un español, vino a trabajar con Rob desde Japón, y ahora tiene su propio laboratorio en Nueva York. Rob había asistido a una conferencia, y estaba con nosotros. José llegó en metro. Yo me estaba preparando para tomar el tren a Brown, donde iba a hablar sobre mi propio trabajo, pero no pude resistirme a escucharlos y presenciar los descubrimientos por mí mismo.

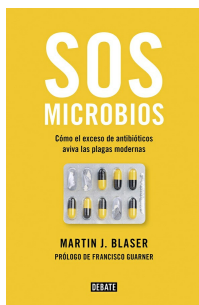
[19] M. J. Blaser, «Science, medicine, and the future. *Helicobacter pylori* and gastric diseases», *British Medical Journal*, 316 (1998), pp. 1507-1510.

EPÍLOGO

[1] Para una explicación completa del calentamiento global que puedan entender los no científicos, véase B. E. Johansen, *The Encyclopedia of Global*

Warming Science and Technology, vols. 1 y 2, Santa Barbara, California, Greenwood, 2009, y sobre las soluciones, M. Z. Jacobson y M. A. Delucchi, «A path to sustainable energy by 2030», *Scientific American*, 301 (2009), pp. 58-65.

¿Cómo está el consumo abusivo de antibióticos avivando la aparición y la propagación de plagas modernas?



En *SOS microbios*, el doctor Martin Blaser nos invita a explorar el intrincado universo del microbioma humano, en el que, por cientos de miles de años, las bacterias y las células humanas han coexistido en una armoniosa simbiosis responsable del equilibrio y la salud de nuestros cuerpos. Hoy en día, este Edén imperceptible al ojo humano está siendo asaltado por una excesiva dependencia a los antibióticos (entre otros avances médicos), que amenaza con la extinción de nuestros irremplazables microbios, lo cual desencadenaría graves consecuencias para la salud humana.

Ofreciéndonos un recorrido por diferentes estudios de laboratorio que sustentan su teoría, Blaser nos guía a través de este complejo organismo y nos implica en sus esfuerzos por eludir las nefastas consecuencias que podría tener para la salud humana el problema de la dependencia a los antibióticos.

Reseñas:

«El doctor Blaser presenta el tema en una ligera pincelada, sin escatimar en tecnicismos, pero, al mismo tiempo, dota a su libro de un enfoque humano que facilita en gran medida la accesibilidad a sus argumentos y a sus datos.»

Doctora Abigail Zuger, *The New York Times*

«El peso de las evidencias detrás de las advertencias del Dr. Blaser sobre los antibióticos es abrumador.»

The New York Times

«A diferencia de algunos libros sobre medicina y microbios, el Dr. Blaser no despierta temores de enfermedades exóticas o "superbacterias" pandémicas resistentes a todas las drogas conocidas. Se centra en una preocupación más simple pero más profunda: el daño que la vida moderna inflige en la gran cantidad de microbios que todos nosotros, incluso las personas sanas, llevamos siempre en nuestro cuerpo.»

The Wall Street Journal

«Accesible y desafiante, proporciona un estímulo con el que sondear el dogma existente.»

Science

«¿Por qué tienes sobrepeso? ¿Por qué tu hijo tiene asma? ¿Y por qué tu hija de trece años mide casi dos metros? Según el doctor Martin Blaser, todo ello se debe a que a tu cuerpo le faltan bacterias imprescindibles. Garantizo a los lectores que después de leer este libro estarán de acuerdo con él.»

Laurie Garret

«Un atractivo análisis de una de las formas de vida dominantes del planeta Tierra.»

Publishers Weekly

«*SOS microbios* del doctor Blaser es una obra maestra sobre salud preventiva brillantemente escrita.»

Booklist

«Blaser merece todo el reconocimiento del mundo por su difusión de las maravillas y la importancia de un mundo imperceptible que nos estamos cargando y sin el cual no podemos vivir.»

Kirkus

Sobre el autor

Martin J. Blaser es investigador en microbiología y enfermedades infecciosas. Ha estudiado el papel de las bacterias en las enfermedades humanas durante más de treinta años. En la actualidad es director del Programa del Microbioma Humano de la Universidad de Nueva York.

Título original: *Missing Microbes: How the Overuse of Antibiotics is Fueling our Modern Plagues*

Edición en formato digital: abril de 2019

© 2014, Martin J. Blaser

© 2019, Penguin Random House Grupo Editorial, S. A. U.

Travessera de Gràcia, 47-49. 08021 Barcelona

© 2019, Joaquín Chamorro Mielke, por la traducción

Diseño de la cubierta: Penguin Random House Grupo Editorial / Andreu Barberan

Fotografía de cubierta: © Thinkstock

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: 978-84-9992-949-1

Composición digital: M.I. Maquetación, S.L.

www.megustaleer.com

Penguin
Random House
Grupo Editorial

megustaleer

Descubre tu próxima lectura

Apúntate y recibirás
recomendaciones de lecturas
personalizadas.

Visita:

ebooks.megustaleer.club



@megustaleerebooks



@megustaleer



@megustaleer

Índice

[SOS microbios](#)

[Prólogo a la edición española, por Francisco Guarner](#)

[1. Plagas modernas](#)

[2. Los microbios de nuestro planeta](#)

[3. El microbioma humano](#)

[4. El aumento de los patógenos](#)

[5. Los fármacos milagrosos](#)

[6. El abuso de los antibióticos](#)

[7. El ganadero moderno](#)

[8. Madre e hijo](#)

[9. Un mundo olvidado](#)

[10. Ardor de estómago](#)

[11. Dificultades respiratorias](#)

[12. Más altos](#)

[13. ... y más gordos](#)

[14. A vueltas con las plagas modernas](#)

[15. Invierno antibiótico](#)

[16. Soluciones](#)

[Epílogo](#)

[Agradecimientos](#)

[Índice alfabético](#)

[Notas](#)

[Sobre este libro](#)

[Sobre el autor](#)

[Créditos](#)

Vivimos en la era de las bacterias (la misma que fue en el comienzo, es ahora y siempre será, hasta que nuestro mundo se acabe).

STEPHEN JAY GOULD,
Cambridge, Massachusetts, 1993