UCH UNIVERSIDAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

SciEdTec Science·Education·Technology

Microbioma del Final de Vida

Impacto de los Microorganismos en la Salud de Pacientes Paliativos

CID editorial

ALIANZA RED Red de Redes

INDEXA

Crossref

Marzo 2026 – CID - Centro de Investigación y Desarrollo
Copyright © CID - Centro de Investigación y Desarrollo
Copyright del texto © 2026 de Autores
biblioteca.ciencialatina.org
editorial@ciencialatina.org
Atención por WhatsApp al +52 22 26903834

Datos Técnicos de Publicación Internacional
Título: "Microbioma del Final de Vida: Impacto de los Microorganismos en la Salud de Pacientes Paliativos "
Autores: Luis Emilio Carranza Quispe, Daniela Carolina Salinas González, Franklin Marcelo López Paredes, Marjorie Johanna Rodríguez Guerrero, Clivia Alicia Guerrero Urbina .
Editor: CID - Centro de Investigación y Desarrollo
Diseño de tapa: CID - Centro de Investigación y Desarrollo
Corrección de Estilo: CID - Centro de Investigación y Desarrollo
Formato: PDF
Páginas: 230 pág.
Tamaño: Sobre C5 162 x 229 mm
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acceso: World Wide Web
ISBN: 978-1-968743-68-0
DOI: https://doi.org/10.37811/cli_w1309

1ª. Edición. Año 2026. Editorial CID - Centro de Investigación y Desarrollo.
El contenido del libro y sus datos en su forma, corrección y fiabilidad son responsabilidad exclusiva de los autores. Permite la descarga de la obra y compartir siempre que los créditos se atribuyan a los autores, pero sin la posibilidad de cambiarlo de cualquier forma o utilizarlo con fines comerciales

Luis Emilio Carranza Quispe

Doctor en Microbiología, Biólogo-Microbiólogo, con Maestría en Ciencias con mención en Fisiología y Biofísica, y Maestría en Dirección y Administración de Empresas (MBA). Se desempeña como docente-investigador en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Ciencias y Humanidades (Perú) y Director de trabajos de investigación y tesis, de programas doctorales de la Universidad Internacional de Investigación México. Es miembro activo de la American Physiological Society, y cuenta con amplia experiencia en procesos de acreditación de programas de Ciencias de la Salud, así como en la formación de profesionales mediante la enseñanza e investigación. Además, se destaca como instructor internacional en Metodología de la Investigación, Redacción Científica y áreas clave para el desarrollo académico y profesional, aportando a la consolidación de competencias en educación superior y al fortalecimiento de la producción científica.

Daniela Carolina Salinas González

Es médico cirujano por la Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES) y magíster en Cuidados Paliativos. Su formación se complementa con programas en manejo terapéutico de procesos oncológicos, abordaje interdisciplinario en cuidados paliativos y docencia superior. Se desempeña como médico paliativo en el Hospital MSR Atocha, con experiencia clínica en emergencias, medicina general y procedimientos quirúrgicos. Ha ejercido docencia universitaria en fisiología, ginecología y vinculación, así como instrucción técnica en programas de formación continua en salud. Es miembro investigador del Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social “Carlos J. Finlay de Barre”, con participación en proyectos sobre enfermedades crónicas, síndrome metabólico y salud pública. Autora de artículos indexados y capítulos de

libros en cuidados paliativos, enfermedades infecciosas y COVID-19, integra práctica clínica, docencia e investigación con un enfoque ético y humanizado.

Franklin Marcelo López Paredes

Es médico ecuatoriano, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Católica de Cuenca y especialista en Anestesiología por la Universidad Central del Ecuador. Cuenta con un Diploma Superior en Administración de los Servicios de Salud por la Universidad Regional Autónoma de los Andes y una Maestría en Cuidados Paliativos por la Universidad Iberoamericana del Ecuador. Actualmente se desempeña como médico especialista y coordinador del Área de Anestesiología en el Hospital General Ambato, donde lidera procesos asistenciales y de gestión quirúrgica. Su trayectoria combina práctica clínica, docencia universitaria e investigación, con proyectos centrados en seguridad anestésica y complicaciones perioperatorias. Es autor y coautor de publicaciones en anestesiología, urgencias médicas y cuidados paliativos, contribuyendo al fortalecimiento de la práctica clínica y la investigación aplicada en el país.

Marjorie Johanna Rodríguez Guerrero

Es médico cirujano formada en la Universidad de las Américas (Quito) y especialista en formación en Pediatría en la Universidad del Azuay (Cuenca). Ha desarrollado experiencia clínica en diversos escenarios, incluyendo internado rotativo en el Hospital San Francisco de Quito, servicio rural en Galápagos y actualmente como médica posgradista en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Su trayectoria combina atención clínica integral con participación en investigación, reflejada en publicaciones en revistas internacionales indexadas como Forensic Science, Medicine and Pathology y Frontiers in Medicine. Ha presentado casos clínicos en la Revista Ecuatoriana de Pediatría y en Anales de Pediatría. Domina inglés y portugués, y ha participado en voluntariados médicos con la Shoulder to Shoulder Foundation, consolidando un perfil orientado al cuidado pediátrico, la investigación clínica y la colaboración interdisciplinaria

Clivia Alicia Guerrero Urbina

Médico y Doctor en Ciencias Morfológicas por la Universidad de La Frontera (Chile). Especialista en Medicina Legal y docente investigadora con más de dos décadas de trayectoria. Posee una amplia formación de posgrado que incluye maestrías en Dirección y Gestión Sanitaria, Neuropsicología Clínica, Psicoterapia de Tercera Generación, Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud, Avances en Oncología y Hematología Pediátrica, Bioética, Bioinformática, Dirección y Gestión de Unidades de Enfermería, y Epidemiología y Salud Poblacional. Ha trabajado como médico en la Policía Nacional del Ecuador, en hospitales de referencia y como académica en distintas instituciones. Actualmente se desempeña como docente en la Universidad Central del Ecuador. Su producción científica comprende artículos en revistas internacionales y un libro sobre medicina obstétrica forense. Reconocida por instituciones como la Policía Nacional y la Fiscalía General del Estado, su trayectoria combina experiencia forense, académica e investigativa, consolidándola como referente en ciencias morfofuncionales y medicina legal.

ÍNDICE

PRÓLOGO **10**

CAPÍTULO I **13**

Introducción Integral al Microbioma Humano: de lo Molecular a lo Clínico 13

1.1 Panorama histórico y conceptual del microbioma: La revolución de una simbiosis olvidada 14

1.2 Arquitectura del microbioma humano: Bases moleculares, nichos ecológicos y herramientas ómicas 16

1.3 El diálogo molecular: Interacciones inmunológicas y endocrinas entre el huésped y su microbiota 20

1.4 El eje microbiota-intestino-cerebro: Un paradigma de comunicación bidireccional y sus implicaciones clínicas 23

1.5 Relevancia clínica del microbioma: De la homeostasis a la patología y su transición conceptual a los cuidados paliativos 26

Referencias 28

CAPÍTULO II **33**

Microbioma en la senescencia, enfermedades terminales y fragilidad 33

2.1 El Microbioma del Envejecimiento (Senescencia): Cambios Estructurales y Funcionales 34

2.2 Fragilidad y Sarcopenia: El Eje Músculo-Intestino-Microbioma 36

2.3 El Microbioma en Enfermedades Terminales: Cáncer y Trastornos Neurodegenerativos 39

2.4 Disbiosis como Acelerador del Deterioro Clínico en Cuidados Paliativos 42

CAPÍTULO III **48**

Bases inmunológicas: interacción microbiota–innato–adaptativo en estados terminales 48

3.1 El Sistema Inmunitario Mucosal: La Primera Línea de Diálogo con la Microbiota 49

3.2 Modulación Microbiana de la Inmunidad Innata y la Inflamación Sistémica 50

3.3 Orquestación de la Inmunidad Adaptativa por el Microbioma Intestinal 52

3.4 Inmunosenescencia y Disbiosis en el Estado Terminal: Un Círculo de Retroalimentación Letal 55

CAPÍTULO IV **60**

Eje microbiota-intestino-cerebro: neuroinmunología, dolor y estado emocional 60

4.1. Anatomía Funcional del Eje Microbiota-Intesto-Cerebro 61

4.2. Producción Microbiana de Neurotransmisores y Modulación del Eje Triptófano-Quinurenina 63

4.3. Neuroinflamación de Origen Intestinal: Delirium, Depresión y Fatiga 65

4.4. El Microbioma en la Percepción del Dolor y la Eficacia de los Opioides 67

CAPÍTULO V **71**

Microbioma intestinal: disbiosis, inflamación y translocación bacteriana 71

5.1. Caracterización de la Disbiosis en el Final de la Vida 72

5.2. Mecanismos Moleculares de la Inflamación Mucosal 73

5.3. El Fracaso de la Barrera Intestinal y la Translocación Bacteriana 76
5.4. Consecuencias Sistémicas y Manifestaciones Clínicas en Cuidados Paliativos 77

CAPÍTULO VI 81

Microbioma oral y respiratorio: neumonías aspirativas, candidiasis y halitosis terminal 81
6.1. La Conexión Oropulmonar: Del Microbioma Oral a la Infección Respiratoria 82
6.2. Disbiosis Oral en el Paciente Paliativo: Xerostomía, Periodontitis y Carga Bacteriana 83
6.3. Fisiopatología de la Neumonía por Aspiración de Origen Oral 85
6.4. Candidiasis Oral y Halitosis Terminal: Manifestaciones Clínicas de la Disbiosis Fúngica y Proteolítica 88

CAPÍTULO VII 92

Microbioma cutáneo y de heridas: úlceras, infecciones resistentes y barrera epidérmica 92
7.1. La Piel como Ecosistema: Homeostasis del Microbioma Cutáneo y Función de Barrera 93
7.2. Disbiosis Cutánea en el Paciente Paliativo: Fragilidad Epidérmica y Factores de Riesgo 94
7.3. Microbiología de las Úlceras por Presión: De la Colonización Crítica al Biofilm 96
7.4. Infecciones Resistentes y Sepsis de Origen Cutáneo: La Barrera Rota 97

CAPÍTULO VIII 102

Microbioma urogenital y su rol en infecciones recurrentes y calidad de vida 102
8.1. El Ecosistema Urogenital en la Homeostasis: Dominancia de Lactobacillus y Barrera Mucosal 103
8.2. Disbiosis Urogenital en Pacientes Paliativas: Impacto de la Senescencia y Factores Iatrogénicos 104
8.3. Fisiopatología de las Infecciones Urinarias Recurrentes y Asociadas a Catéter (CAUTI) 106
8.4. Impacto en la Calidad de Vida: Vaginitis, Prurito y Dignidad del Paciente 108

CAPÍTULO IX 112

Impacto de fármacos paliativos (opioides, antibióticos, corticoides, inmunoterapia) 112
9.1. El Farmacomicrobioma: Interacciones Bidireccionales entre Fármacos y Microbios 113
9.2. Opioides: Más Allá del Estreñimiento - Disbiosis, Permeabilidad y Tolerancia 114
9.3. Daño Colateral de Antibióticos y Corticoides en el Ecosistema Microbiano 116
9.4. El Microbioma como Modulador de la Respuesta a la Inmunoterapia y Quimioterapia 117

CAPÍTULO X 123

Estrategias nutricionales, probióticos, prebióticos y simbióticos en paliativos 123
10.1. La Nutrición como Herramienta Terapéutica: El Papel de la Fibra Dietética y los Prebióticos 124
10.2. Probióticos en Cuidados Paliativos: Evidencia, Limitaciones y Consideraciones de Seguridad 125
10.3. Simbióticos y Postbióticos: Estrategias Combinadas y de Próxima Generación 126
10.4. Implementación Práctica y Desafíos en el Entorno Paliativo 129

CAPÍTULO XI 133

Trasplante de microbiota fecal y terapias de próxima generación (postbióticos, metabolitos, fagos) 133

11.1. Trasplante de Microbiota Fecal (TMF): Fundamentos, Evidencia y Mecanismos de Acción 134

11.2. Aplicaciones, Seguridad y Desafíos Logísticos del TMF en Pacientes Paliativos 135

11.3. Terapias con Microbiota de Próxima Generación: Consorcios Definidos y Microbios Diseñados 136

11.4. Más Allá de las Bacterias Vivas: Terapia con Fagos, Metabolitos y Postbióticos 137

CAPÍTULO XII 143

Modulación del microbioma en el control del dolor, caquexia y síntomas gastrointestinales 143

12.1. Abordaje del Dolor Crónico a través del Eje Intestino-Cerebro 144

12.2. Mitigación de la Caquexia y la Sarcopenia mediante la Reducción de la Inflamación Sistémica 145

12.3. Manejo de Síntomas Gastrointestinales: Del Estreñimiento a la Diarrea 146

12.4. Integración en la Práctica Clínica: Un Enfoque Personalizado y Centrado en el Paciente 149

CAPÍTULO XIII 152

Evaluación clínica y metagenómica del microbioma en pacientes terminales 152

13.1. Evaluación Clínica de la Disbiosis: Signos, Síntomas y Factores de Riesgo 153

13.2. Técnicas de Análisis del Microbioma: De los Cultivos a la Metagenómica de Escopeta 154

13.3. Más Allá de la Composición: Metabolómica y Transcriptómica para Evaluar la Función 156

13.4. Integrando Datos Ómicos y Clínicos para una Medicina Paliativa Personalizada 158

CAPÍTULO XIV 161

Biomarcadores microbianos para pronóstico y personalización de cuidados 161

14.1. El Microbioma como Sensor de la Salud del Huésped: Conceptos de Biomarcadores 162

14.2. Biomarcadores Pronósticos: Firmas de Fragilidad y Supervivencia 163

14.3. Biomarcadores Predictivos: Personalización de Terapias Paliativas 164

14.4. Del Descubrimiento a la Clínica: Desafíos en la Validación de Biomarcadores Microbianos 167

CAPÍTULO XV 170

Inteligencia artificial y big data en microbioma y cuidados paliativos 170

15.1. El Desafío del Big Data en la Investigación del Microbioma 171

15.2. Inteligencia Artificial (IA) y Aprendizaje Automático (Machine Learning) en el Análisis de la Disbiosis 172

15.3. Construcción de Modelos Predictivos para la Práctica Paliativa 173

15.4. El Futuro: Hacia una IA Integrada en la Toma de Decisiones Clínicas 176

CAPÍTULO XVI 179

Modelos animales y estudios clínicos: hallazgos y limitaciones actuales 179

16.1. Modelos Animales: De la Causalidad a las Limitaciones Traslacionales 180

16.2. Hallazgos Clave en Estudios con Poblaciones Relevantes 181

16.3. Limitaciones de la Evidencia Actual y Desafíos de la Investigación en Cuidados Paliativos 182
16.4. El Camino Hacia Ensayos Clínicos Robustos: Diseño y Resultados Centrados en el Paciente..... 185

CAPÍTULO XVII..... 188

Microbioma y salud mental en el final de vida: depresión, delirium e insomnio..... 188
17.1. El Eje Intestino-Cerebro en la Depresión Terminal: Más Allá del Duelo 189
17.2. Delirium: El Intestino como Desencadenante de la Confusión Aguda 190
17.3. Microbioma, Ritmos Circadianos e Insomnio: La Conexión con el Sueño 191
17.4. Implicaciones Terapéuticas: ¿Pueden las Intervenciones en el Microbioma Mejorar la Salud Mental Paliativa? 194

CAPÍTULO XVIII..... 198

Bioética, espiritualidad y microbioma: debates en la medicina paliativa. 198
18.1. Redefiniendo el Yo: Implicaciones Filosóficas del "Superorganismo" 199
18.2. Dilemas Bioéticos en la Modulación del Microbioma Terminal 200
18.3. El Microbioma en el Discurso Espiritual y Existencial..... 201
18.4. Integración en el Cuidado Holístico: Respetando la Ecología Interna como parte de la Persona 204

CAPÍTULO XIX..... 207

Microbioma, desigualdad social y acceso a cuidados paliativos de calidad. 207
19.1. Los Determinantes Sociales del Microbioma: Más Allá de la Genética..... 208
19.2. La "Disparidad en la Disbiosis": Desigualdades en la Salud Intestinal al Final de la Vida 209
19.3. Acceso a Cuidados Paliativos de Calidad y su Impacto en el Microbioma..... 210
19.4. Hacia una "Justicia Microbiana": Implicaciones para la Política de Salud y la Equidad 213

CAPÍTULO XX..... 216

Futuro del microbioma en cuidados paliativos: innovación, investigación y política de salud 216
20.1. Innovación Tecnológica y Terapéutica: La Próxima Frontera 217
20.2. Una Agenda de Investigación para el Microbioma Paliativo 218
20.3. La Educación del Clínico del Siglo XXI: Integrando la Ecología Microbiana en la Práctica 219
20.4. Implicaciones para la Política de Salud: Del Banco de Heces a la Salud Pública..... 222

Glosario de términos..... 225

PRÓLOGO

El campo de los cuidados paliativos ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas, ofreciendo una atención más holística y centrada en el paciente. Sin embargo, un área que aún está en sus primeras etapas de exploración es el impacto del microbioma en la salud de los pacientes paliativos. Este libro, "Microbioma del Final de Vida: Impacto de los Microorganismos en la Salud de Pacientes Paliativos", busca llenar este vacío, proporcionando una visión profunda y científica de cómo los microorganismos que residen en nuestro cuerpo pueden influir en la progresión de enfermedades terminales y en la calidad de vida de los pacientes.

Desde el inicio de la humanidad, los microorganismos han coexistido con nosotros, desempeñando roles cruciales en nuestra salud y bienestar. El microbioma humano, compuesto por trillones de bacterias, virus, hongos y otros microorganismos, es un ecosistema complejo que interactúa constantemente con nuestro cuerpo. En los últimos años, la investigación ha comenzado a desentrañar las vastas influencias del microbioma en diversas enfermedades, pero su papel específico en el contexto de los cuidados paliativos ha recibido menos atención.

La relevancia del microbioma en la práctica clínica es cada vez más evidente. En pacientes terminales, las alteraciones en la microbiota pueden tener consecuencias significativas, desde la exacerbación de síntomas hasta la influencia en la respuesta a los tratamientos. Este libro aborda estas complejidades, explorando cómo los cambios en la microbiota pueden afectar la salud de los pacientes paliativos y ofreciendo estrategias para el manejo de estas alteraciones.

A través de una combinación de investigación científica de vanguardia y estudios de caso clínicos, este libro ofrece una guía comprensiva y práctica para los profesionales de la salud. Cada capítulo está diseñado para proporcionar una comprensión profunda de los mecanismos subyacentes y presentar estrategias aplicables en la práctica clínica diaria. Desde el manejo de infecciones hasta la modulación de la microbiota a través de la dieta y los suplementos, el contenido de este libro tiene como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes en sus etapas finales.

Uno de los aspectos más innovadores de este libro es su enfoque en la personalización de los cuidados paliativos basados en el microbioma. La medicina personalizada ha mostrado un gran potencial en diversas áreas de la salud, y su aplicación en cuidados paliativos podría

revolucionar la forma en que abordamos el cuidado de los pacientes terminales. Este enfoque no solo se centra en el alivio de los síntomas, sino también en la mejora del bienestar general del paciente, teniendo en cuenta sus necesidades y características microbiológicas individuales.

El impacto de la microbiota en la respuesta inmunológica es otro tema crítico abordado en este libro. Los pacientes paliativos a menudo enfrentan desafíos inmunológicos significativos, y la interacción entre el microbioma y el sistema inmunológico puede ofrecer nuevas vías para mejorar su manejo. La comprensión de estas interacciones y la implementación de estrategias para modular la respuesta inmunológica a través del microbioma pueden ofrecer beneficios considerables en términos de reducción de infecciones y mejora de la salud general.

Además, el libro explora la relación entre el microbioma y la percepción del dolor, un área de gran importancia en cuidados paliativos. La posibilidad de intervenir en la microbiota para el manejo del dolor abre nuevas perspectivas para proporcionar alivio a los pacientes de una manera menos invasiva y más efectiva. Este enfoque integrado y multidisciplinario puede transformar la manera en que los profesionales de la salud abordan el manejo del dolor en pacientes terminales.

A medida que avanza la investigación en microbiología y cuidados paliativos, es esencial que los profesionales de la salud se mantengan actualizados con los últimos descubrimientos y desarrollos. Este libro no solo proporciona una base sólida de conocimiento, sino que también destaca las áreas prometedoras para futuras investigaciones. La continua evolución de este campo promete nuevas y emocionantes oportunidades para mejorar la práctica clínica y, lo más importante, la calidad de vida de los pacientes en cuidados paliativos.

Septiembre 2025 – CID - Centro de Investigación y Desarrollo.

Copyright © CID – Centro de Investigación y Desarrollo.

Copyright del texto © 2025 de Autores.

CAPÍTULO I

Introducción Integral al Microbioma Humano: de lo Molecular a lo Clínico

CAPÍTULO I

1.1 Panorama histórico y conceptual del microbioma: La revolución de una simbiosis olvidada

El concepto del microbioma humano, entendido como el colectivo de microorganismos y su acervo genético que reside en nuestro cuerpo, representa uno de los cambios de paradigma más significativos en la biología y medicina contemporáneas. Aunque la existencia de microbios se conoce desde las observaciones pioneras de Antonie van Leeuwenhoek en el siglo XVII, su rol fue históricamente asociado a la patogénesis, enmarcado en los postulados de Koch. Esta visión "germanocéntrica" dominó el pensamiento médico durante más de un siglo, relegando a un segundo plano cualquier posible función simbiótica de las comunidades microbianas comensales. No fue hasta la segunda mitad del siglo XX cuando investigadores como Theodor Rosebury comenzaron a hablar de una "microbiota indígena", sugiriendo una coexistencia funcional y coevolutiva. Este cambio conceptual sentó las bases para superar la dicotomía simplista de microorganismos "buenos" y "malos", abriendo la puerta a una comprensión más holística de la salud humana (1). La transición de un enfoque centrado en el patógeno individual a uno que valora el ecosistema microbiano completo ha redefinido nuestra percepción del organismo humano como un "superorganismo" o un holobionte.

El impulso definitivo para el estudio del microbioma llegó con la revolución genómica. El advenimiento de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento, que eliminaron la necesidad de cultivar microorganismos en laboratorio —un obstáculo que había limitado históricamente el campo, ya que se estima que más del 99% de los microbios intestinales no son cultivables con métodos estándar—, permitió por primera vez una caracterización exhaustiva de estas comunidades (2). Proyectos a gran escala como el Proyecto del Microbioma Humano (HMP, por sus siglas en inglés), lanzado en 2007 por los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU., y su contraparte europea, el proyecto MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract), fueron fundamentales. Estos consorcios no solo buscaron catalogar la diversidad microbiana en diferentes nichos corporales de individuos sanos, sino también correlacionar la composición del microbioma con estados de salud y enfermedad, estableciendo un "mapa de referencia" del genoma microbiano humano (3). Sus hallazgos revelaron una variabilidad interindividual asombrosa y una plasticidad ecosistémica que desafiaron cualquier definición estática de "normalidad" microbiana.

La terminología en este campo es crucial para la precisión conceptual. Aunque a menudo se usan indistintamente, los términos "microbiota" y "microbioma" tienen significados distintos. "Microbiota" se refiere específicamente a la colección de microorganismos vivos (bacterias, arqueas, virus, hongos y protistas) presentes en un nicho ecológico definido. En contraste, "microbioma" es un término más amplio que abarca no solo a los propios microorganismos, sino también su "teatro de actividad": su genoma colectivo (el metagenoma), sus productos metabólicos (metaboloma), y las interacciones que establecen con el entorno del huésped (4). Esta distinción es fundamental porque el impacto fisiológico de estas comunidades no reside únicamente en su composición taxonómica, sino, de manera crítica, en su capacidad funcional. La redundancia funcional, donde diferentes especies microbianas pueden realizar funciones metabólicas similares, explica por qué microbiotas taxonómicamente distintas pueden resultar en fenotipos de huésped saludables y equivalentes, subrayando que la función del ecosistema prevalece sobre la identidad de sus componentes individuales.

El entendimiento actual concibe al microbioma como un órgano metabólico virtual, indispensable para la fisiología humana. Sus funciones se extienden mucho más allá de la digestión, incluyendo la síntesis de vitaminas esenciales como la vitamina K y varias del complejo B, el metabolismo de compuestos xenobióticos como fármacos y toxinas, y la educación y maduración del sistema inmunitario (5). Los microorganismos comensales desempeñan un papel clave en la protección contra patógenos a través de la exclusión competitiva, ocupando nichos ecológicos y consumiendo nutrientes que de otro modo estarían disponibles para invasores. Además, producen compuestos antimicrobianos, como las bacteriocinas, que inhiben directamente el crecimiento de especies patógenas. Esta función de "resistencia a la colonización" es un pilar de la homeostasis intestinal y su alteración, por ejemplo mediante el uso de antibióticos de amplio espectro, puede conducir a infecciones oportunistas graves, como la causada por *Clostridioides difficile* (6), un problema recurrente en poblaciones vulnerables como los pacientes en cuidados paliativos.

El estado de equilibrio dinámico entre la microbiota y el huésped se denomina "eubiosis", una simbiosis mutualista que promueve la salud. Sin embargo, este equilibrio es frágil y puede ser perturbado por una multitud de factores, incluyendo la dieta, el uso de medicamentos, el estrés, las infecciones y el envejecimiento. La alteración de esta homeostasis, conocida como "disbiosis", se caracteriza por una reducción en la diversidad microbiana, la pérdida de

microorganismos beneficiosos y/o el sobrecrecimiento de especies potencialmente proinflamatorias o patógenas (7). La disbiosis no se considera una enfermedad en sí misma, sino más bien un estado que predispone al desarrollo o exacerbación de múltiples patologías crónicas. Se ha implicado en enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes tipo 2), autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide), neurológicas (depresión, enfermedad de Parkinson) y oncológicas. Este concepto es central para comprender cómo el microbioma puede influir en la trayectoria de enfermedades terminales y en la sintomatología experimentada por los pacientes paliativos.

La transición del estudio del microbioma desde la investigación básica hacia la aplicación clínica está transformando la medicina. El microbioma se perfila como una fuente de biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades, así como una diana terapéutica modulable. Intervenciones como el trasplante de microbiota fecal (TMF) para la infección recurrente por *C. difficile* han demostrado un éxito clínico rotundo, validando el principio de la restauración ecológica como estrategia terapéutica (8). Más allá del TMF, se están desarrollando terapias de próxima generación que incluyen probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos (metabolitos microbianos) y fagos específicos. La capacidad de modular el microbioma abre un horizonte prometedor para la medicina personalizada, donde las intervenciones podrían adaptarse a la composición y función microbiana de cada individuo. En el contexto de los cuidados paliativos, esta perspectiva es particularmente relevante, ya que podría ofrecer nuevas vías para manejar síntomas refractarios, mejorar la calidad de vida y reducir la carga de tratamientos agresivos.

1.2 Arquitectura del microbioma humano: Bases moleculares, nichos ecológicos y herramientas ómicas

El cuerpo humano no es un hábitat homogéneo, sino un mosaico de nichos ecológicos distintos, cada uno con condiciones fisicoquímicas únicas que seleccionan comunidades microbianas adaptadas. Los principales hábitats incluyen el tracto gastrointestinal, la cavidad oral, la piel, el tracto respiratorio y el sistema urogenital. El intestino, y en particular el colon, es el nicho más densamente poblado, albergando entre 10^{13} y 10^{14} microorganismos, una biomasa que rivaliza con el número total de células humanas (9). La composición de la microbiota varía drásticamente a lo largo del tracto gastrointestinal, influenciada por el pH, la tensión de oxígeno, el tiempo de tránsito y la disponibilidad de nutrientes. Mientras que el

estómago y el intestino delgado proximal tienen cargas bacterianas relativamente bajas, dominadas por bacterias de crecimiento rápido y tolerantes al ácido, el colon distal es un ambiente anóxico donde fermentadores anaerobios estrictos, principalmente de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, prosperan descomponiendo carbohidratos complejos no digeribles por el huésped (10). Esta especialización anatómica subraya la complejidad ecológica del microbioma.

La caracterización de estas comunidades microbianas complejas ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas de secuenciación masiva independientes del cultivo. El enfoque más extendido ha sido la secuenciación de genes marcadores, principalmente el gen que codifica para el ARN ribosomal 16S (ARNr 16S) en bacterias y arqueas, o las regiones ITS (Internal Transcribed Spacer) para hongos. Este método permite obtener un perfil taxonómico de la comunidad (quién está ahí) y evaluar métricas de diversidad, como la diversidad alfa (riqueza y uniformidad de especies dentro de una muestra) y la diversidad beta (comparación de la composición entre diferentes muestras) (11). Sin embargo, la secuenciación de ARNr 16S ofrece una resolución limitada a nivel de especie o cepa y no proporciona información funcional directa. Para superar esta limitación, la metagenómica de tipo *shotgun* secuencia todo el ADN genómico presente en una muestra, permitiendo no solo la identificación taxonómica con mayor precisión, sino también la reconstrucción del potencial funcional de la comunidad (qué podrían hacer) (12).

Para capturar la actividad real del microbioma, es necesario ir más allá del ADN y analizar otras moléculas biológicas, dando lugar a un enfoque multiómico. La metatranscriptómica se centra en el ARN, revelando los genes que se están expresando activamente en un momento dado y bajo condiciones específicas (qué están haciendo). La metaproteómica analiza el repertorio de proteínas, que son los efectores moleculares de las funciones celulares. Finalmente, la metabolómica caracteriza el perfil de metabolitos de bajo peso molecular, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los ácidos biliares y los neurotransmisores, que representan el resultado final de la actividad metabólica del microbioma y del huésped (13). La integración de estos datos ómicos (ver **Tabla 1.1**) proporciona una visión sistémica y funcional de las interacciones huésped-microbioma, permitiendo identificar vías metabólicas activas y biomarcadores que se correlacionan de manera más directa con los fenotipos clínicos observados en los pacientes.

Tabla 1.1: Comparación de las principales técnicas ómicas para el estudio del microbioma.

Técnica Ómica	Molécula Analizada	Pregunta Clave Respondida	Ventajas	Limitaciones
Secuenciación 16S rRNA	Gen ARNr 16S (ADN)	¿Quién está ahí?	Coste-efectiva, estandarizada, ideal para perfiles taxonómicos a gran escala.	Baja resolución taxonómica (género), no informa sobre función, sesgos de amplificación.
Metagenómica	Todo el ADN genómico	¿Quién está ahí y qué potencial funcional tienen?	Alta resolución taxonómica, perfil funcional, descubre nuevos genes/genomas.	Mayor coste, computacionalmente intensiva, no distingue organismos vivos de muertos.
Metatranscriptómica	ARN (transcriptoma)	¿Qué genes se están expresando activamente?	Mide actividad génica real, dinámica, sensible a cambios ambientales.	Degradación rápida del ARN, complejo, requiere eliminación de ARNr.
Metaproteómica	Proteínas (proteoma)	¿Qué funciones se están llevando a cabo?	Analiza los efectores funcionales directos.	Identificación de péptidos compleja, requiere bases de datos genómicas de referencia.
Metabolómica	Metabolitos	¿Cuál es el resultado fenotípico de la actividad metabólica?	Refleja el fenotipo funcional final, es el nexo más cercano a la fisiología del huésped.	Difícil atribuir metabolitos a un origen específico (huésped vs. microbio).

La composición del microbioma no es estática; evoluciona a lo largo de la vida del individuo en respuesta a una compleja interacción de factores. La colonización inicial durante el nacimiento (parto vaginal frente a cesárea) y la lactancia (leche materna frente a fórmula) establece la trayectoria de desarrollo del microbioma infantil (14). Durante la vida adulta, la dieta es uno de los moduladores más potentes. Dietas ricas en fibra promueven una microbiota diversa capaz de producir AGCC beneficiosos, mientras que dietas altas en grasas y azúcares simples se asocian con una menor diversidad y un perfil proinflamatorio (15). Otros factores clave incluyen el estilo de vida, la geografía, el uso de medicamentos (especialmente antibióticos), las comorbilidades y la genética del huésped. En la vejez, se observa una tendencia hacia una menor diversidad, una disminución de taxones beneficiosos y un aumento de patobiontes, un fenómeno conocido como "inflammaging" que contribuye a la fragilidad y la susceptibilidad a enfermedades en la población anciana, un estado precursor de la necesidad de cuidados paliativos.

La arquitectura funcional del microbioma intestinal se organiza en gremios metabólicos que cooperan para degradar sustratos complejos. Los carbohidratos no digeribles por el huésped, como la fibra dietética, son fermentados por bacterias sacarolíticas primarias (e.g., *Bacteroides*, *Bifidobacterium*) para producir AGCC como butirato, propionato y acetato. Estos metabolitos son cruciales para la salud del huésped: el butirato es la principal fuente de energía para los colonocitos, fortalece la barrera intestinal y tiene propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas (16). El propionato y el acetato viajan al hígado y otros tejidos periféricos, donde regulan el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Por otro lado, la fermentación de proteínas (putrefacción) por parte de otras bacterias produce metabolitos potencialmente tóxicos como amoníaco, fenoles e índoles, que en altas concentraciones pueden comprometer la integridad de la barrera y promover la inflamación (17). El equilibrio entre la fermentación sacarolítica y la proteolítica es un indicador clave de la salud intestinal.

La estabilidad y resiliencia del ecosistema microbiano son propiedades emergentes fundamentales para la salud. La estabilidad se refiere a la capacidad de la comunidad para resistir perturbaciones, mientras que la resiliencia es la capacidad de recuperarse y volver a un estado similar al original después de una alteración. Un microbioma diverso es generalmente más estable y resiliente, ya que la redundancia funcional permite que el ecosistema mantenga sus funciones clave incluso si algunas especies se ven afectadas (18). Factores como los

tratamientos con antibióticos pueden devastar la diversidad microbiana, reduciendo drásticamente la resiliencia del sistema y creando una ventana de oportunidad para la colonización por patógenos. En el contexto de pacientes paliativos, que a menudo reciben múltiples fármacos y tienen una nutrición comprometida, la pérdida de resiliencia del microbioma puede ser un factor crítico que contribuye al deterioro clínico, la aparición de infecciones recurrentes y la mala tolerancia a los tratamientos.

1.3 El diálogo molecular: Interacciones inmunológicas y endocrinas entre el huésped y su microbiota

El sistema inmunitario del huésped y la microbiota intestinal coexisten en una relación de vigilancia y tolerancia mutua, un diálogo molecular constante que es fundamental para mantener la homeostasis. El epitelio intestinal forma una barrera física crucial, pero el sistema inmunitario asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés) actúa como el principal sensor y regulador de esta interacción (19). Las células inmunitarias del GALT, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como los receptores tipo Toll (TLR), detectan patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs), como el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram-negativas o el peptidoglicano. La activación controlada de estas vías es esencial para la maduración del sistema inmunitario y el mantenimiento del tono inmune. Por ejemplo, la señalización a través de TLR5 por la flagelina bacteriana induce la producción de IgA secretora, un anticuerpo que neutraliza microbios en la luz intestinal sin desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica (20), ejemplificando la tolerancia inmunológica activa.

Los metabolitos producidos por la microbiota, en particular los AGCC, son actores clave en la modulación de la respuesta inmunitaria. El butirato, el más estudiado de ellos, ejerce potentes efectos antiinflamatorios a través de múltiples mecanismos. Uno de los más importantes es la inhibición de las histonas deacetilasas (HDAC), enzimas que regulan la expresión génica. Al inhibir las HDAC, el butirato promueve una estructura de cromatina más abierta, facilitando la transcripción de genes antiinflamatorios (21). Además, el butirato y otros AGCC actúan sobre receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), como GPR43 y GPR109A, en las células inmunitarias y epiteliales. Esta señalización induce la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg), células cruciales para suprimir respuestas inmunitarias excesivas, y promueve la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10. De esta manera, los AGCC ayudan a

mantener el equilibrio entre las respuestas proinflamatorias (Th1/Th17) y las antiinflamatorias (Treg), un balance que a menudo se pierde en enfermedades crónicas.

Cuadro Resumen 1.1: Funciones clave de los Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC).

- **Fuente Energética:** El butirato es el principal combustible para los colonocitos, promoviendo la salud y la integridad del epitelio intestinal.
- **Fortalecimiento de la Barrera:** Los AGCC aumentan la expresión de proteínas de unión estrecha (e.g., claudinas, ocludinas), reduciendo la permeabilidad intestinal ("leaky gut") y la translocación de productos microbianos como el LPS.
- **Modulación Inmunológica:**
  - **Inhibición de HDAC:** El butirato reduce la inflamación al inhibir las histonas deacetilasas.
  - **Diferenciación de Treg:** Promueven la expansión de linfocitos T reguladores, que suprimen la inflamación.
  - **Producción de Citoquinas:** Estimulan la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y reducen las proinflamatorias como TNF-α e IL-6.
- **Regulación Metabólica Sistémica:** El propionato y el acetato regulan la gluconeogénesis hepática y la lipogénesis, influyendo en la sensibilidad a la insulina.
- **Eje Intestino-Cerebro:** Pueden atravesar la barrera hematoencefálica e influir en la función de la microglía y la neuroinflamación.

La disbiosis intestinal puede romper esta tolerancia inmunológica, conduciendo a un estado de inflamación crónica de bajo grado. Una barrera intestinal comprometida permite la translocación de MAMPs, como el LPS, desde la luz intestinal hacia la circulación sistémica. Este fenómeno, conocido como "endotoxemia metabólica", activa una respuesta inflamatoria sistémica a través de la unión del LPS al complejo TLR4/MD-2 en células inmunitarias como los macrófagos (22). Esto desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1β (IL-1β). Esta inflamación sistémica crónica es un factor subyacente en una amplia gama de enfermedades, incluyendo la resistencia a la insulina, la aterosclerosis y la neurodegeneración. En pacientes

paliativos, este estado inflamatorio puede exacerbar la caquexia (pérdida de masa muscular y grasa), la fatiga y el dolor, contribuyendo significativamente al deterioro de su calidad de vida (23).

Más allá del sistema inmunitario, la microbiota también mantiene una comunicación bidireccional con el sistema endocrino del huésped. Un ejemplo notable es el "estroboloma", el conjunto de genes microbianos intestinales capaces de metabolizar estrógenos (24). Las bacterias que poseen la enzima β-glucuronidasa pueden desconjugar los estrógenos que han sido metabolizados en el hígado y excretados a través de la bilis. Esta reactivación permite que los estrógenos sean reabsorbidos a la circulación enterohepática, influyendo en los niveles sistémicos de estas hormonas. La disbiosis en el estroboloma se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades dependientes de estrógenos, como el cáncer de mama, la endometriosis y el síndrome de ovario poliquístico. Este eje microbiota-endocrino ilustra cómo las comunidades microbianas pueden modular vías hormonales críticas, con implicaciones para la salud que varían según el sexo y la edad.

Otro eje endocrino fundamental influenciado por la microbiota es el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), el principal sistema de respuesta al estrés del cuerpo. La microbiota puede modular la actividad del eje HPA a lo largo de toda la vida. Estudios en animales libres de gérmenes (axénicos) han demostrado que estos presentan una respuesta exagerada al estrés, con niveles elevados de corticosterona, que puede normalizarse mediante la colonización con una microbiota compleja en etapas tempranas de la vida (25). Se cree que los AGCC y la integridad de la barrera intestinal desempeñan un papel en esta modulación. La disbiosis y la inflamación intestinal pueden conducir a una activación crónica del eje HPA, resultando en niveles elevados de cortisol. Esta hipercortisolemia sostenida tiene efectos deletéreos, incluyendo la supresión inmunitaria, la resistencia a la insulina y el impacto negativo en el estado de ánimo y la cognición, síntomas todos ellos muy prevalentes en pacientes en fase terminal.

El impacto de las intervenciones farmacológicas comunes en cuidados paliativos sobre estas interacciones es un área de creciente interés. Fármacos como los opioides, los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones y los corticoides pueden alterar profundamente la composición y función del microbioma intestinal (26). Los opioides, por ejemplo, no solo causan estreñimiento al reducir la motilidad intestinal, sino que también promueven un perfil

de microbiota proinflamatorio, exacerbando la disbiosis y comprometiendo la barrera intestinal. Los antibióticos, aunque necesarios para tratar infecciones, provocan daños colaterales en la microbiota comensal, reduciendo la diversidad y la producción de AGCC. Comprender cómo la polifarmacia, una característica común en los pacientes paliativos, impacta el microbioma es crucial para desarrollar estrategias que mitiguen estos efectos adversos y preserven la función simbiótica de estas comunidades microbianas, protegiendo así la frágil homeostasis del paciente.

1.4 El eje microbiota-intestino-cerebro: Un paradigma de comunicación bidireccional y sus implicaciones clínicas

El eje microbiota-intestino-cerebro es una red de comunicación bidireccional que integra señales microbianas, inmunes, endocrinas y neuronales, influyendo en la función cerebral, el comportamiento y el estado de ánimo. Esta comunicación se produce a través de múltiples vías interconectadas. La vía neuronal directa más importante es el nervio vago, que transmite información desde el intestino al sistema nervioso central (SNC) y viceversa (27). Las bacterias intestinales pueden estimular las células enterocromafines del epitelio intestinal para que liberen serotonina, la cual activa las fibras aferentes del vago. De esta manera, las señales originadas en la microbiota pueden modular la actividad de núcleos cerebrales implicados en la regulación del estrés y las emociones. La integridad de esta vía es tal que los efectos beneficiosos de ciertos probióticos sobre la ansiedad y la depresión pueden ser abolidos por una vagotomía, demostrando el papel causal del nervio vago en esta comunicación (28).

Las vías inmunes y endocrinas son igualmente cruciales. Como se mencionó anteriormente, la disbiosis y una barrera intestinal permeable pueden provocar una inflamación sistémica crónica. Las citoquinas proinflamatorias circulantes (TNF-α, IL-6) pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) o activar vías que señalan al cerebro, promoviendo un estado de neuroinflamación (29). La neuroinflamación, caracterizada por la activación de células inmunitarias residentes del cerebro como la microglía, está implicada en la patogénesis de la depresión, el deterioro cognitivo y el delirium, síntomas neuropsiquiátricos de alta prevalencia y gran impacto en pacientes paliativos. Paralelamente, la activación crónica del eje HPA inducida por la disbiosis conduce a niveles elevados de cortisol, que pueden dañar el hipocampo, una región cerebral clave para la memoria y la regulación del estado de ánimo, exacerbando aún más los síntomas neuropsiquiátricos.

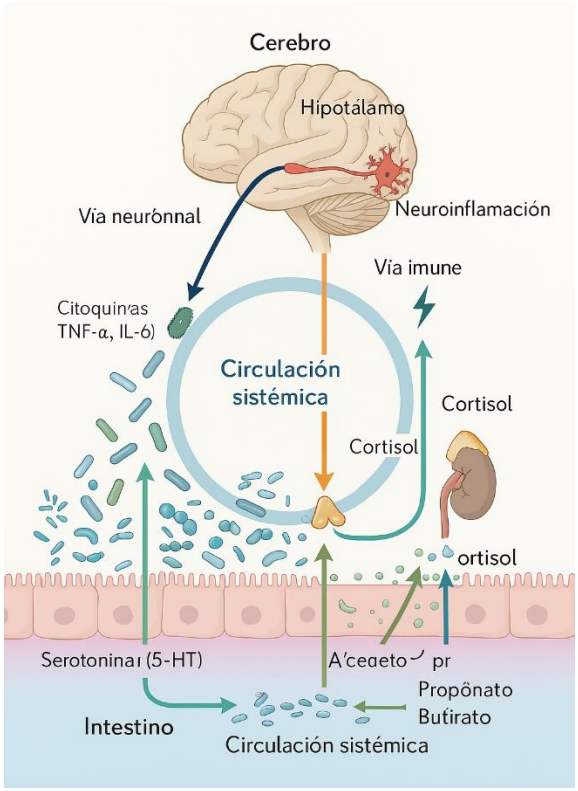


Figura 1.1. El eje microbiota-intestino-cerebro. La comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central se produce a través de vías neuronales (nervio vago), inmunes (citoquinas), endocrinas (eje HPA) y metabólicas (AGCC y neurotransmisores). Esta interacción modula funciones cerebrales clave, incluyendo el estado de ánimo, la cognición y la respuesta al dolor.

La microbiota intestinal es una fábrica bioquímica capaz de producir o modular una amplia gama of neurotransmisores y neuromoduladores. Por ejemplo, se estima que más del 90% de la serotonina (5-HT) del cuerpo se produce en las células enterocromafines del intestino, y su producción está regulada por la microbiota, especialmente por bacterias formadoras de esporas que producen AGCC (30). La serotonina no solo regula la motilidad intestinal, sino que también actúa como una molécula de señalización clave en el SNC. Además, ciertas especies bacterianas, como las de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pueden producir ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro (31). Aunque la capacidad de estos neurotransmisores producidos periféricamente para cruzar la BHE es limitada, pueden influir en el SNC indirectamente a través del nervio vago o modulando el sistema nervioso entérico.

Las implicaciones clínicas de este eje son vastas, especialmente en lo que respecta al dolor, un síntoma central en los cuidados paliativos. La microbiota puede modular la percepción del dolor tanto a nivel periférico como central. La inflamación intestinal crónica puede sensibilizar las terminaciones nerviosas viscerales, conduciendo a hipersensibilidad visceral, un componente clave del síndrome de intestino irritable. A nivel central, la neuroinflamación inducida por la disbiosis puede alterar el procesamiento del dolor en la médula espinal y el cerebro, contribuyendo a la cronificación del dolor y a una menor eficacia de los analgésicos (32). Además, la tolerancia y la hiperalgesia inducida por opioides, un problema clínico significativo, han sido vinculadas a alteraciones específicas del microbioma y a la activación de la señalización TLR en la microglía. Esto sugiere que modular la microbiota podría ser una estrategia coadyuvante para mejorar el manejo del dolor y reducir los efectos secundarios de los opioides.

El estado emocional y la salud mental también están íntimamente ligados a la salud intestinal. Una creciente evidencia de estudios preclínicos y clínicos asocia la disbiosis con un mayor riesgo de depresión, ansiedad y trastornos del estado de ánimo (33). Se ha propuesto el término "psicobióticos" para describir a los probióticos que, cuando se ingieren en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud mental en pacientes que sufren de enfermedades psiquiátricas. Aunque la investigación en humanos todavía está en sus primeras etapas, algunos estudios han mostrado que la suplementación con ciertas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* puede reducir los síntomas de ansiedad y depresión y mejorar la respuesta al estrés. En el contexto paliativo, donde la carga de síntomas psicológicos como la ansiedad, la depresión y el delirium es inmensa, la modulación del eje microbiota-intestino-cerebro emerge como una vía terapéutica potencialmente revolucionaria y de bajo riesgo para mejorar el bienestar emocional del paciente (34).

En resumen, el eje microbiota-intestino-cerebro representa un sistema de control integrado donde la ecología microbiana intestinal ejerce una influencia profunda sobre la fisiología y la patología del SNC. La alteración de este eje a través de la disbiosis puede contribuir de manera significativa a la carga sintomática que experimentan los pacientes en el final de la vida, incluyendo dolor crónico, fatiga, depresión, ansiedad y disfunción cognitiva. La comprensión de estos mecanismos abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas. La optimización de la salud intestinal a través de la nutrición, los probióticos o las terapias basadas en el microbioma

podría convertirse en un pilar del cuidado paliativo integral, con el objetivo de aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida en esta población tan vulnerable. El resto de este libro explorará estas conexiones y sus aplicaciones prácticas en mayor profundidad.

1.5 Relevancia clínica del microbioma: De la homeostasis a la patología y su transición conceptual a los cuidados paliativos

La relevancia clínica del microbioma se fundamenta en su papel como un nexo entre los factores ambientales (dieta, fármacos, estrés) y la fisiología del huésped. En un estado de eubiosis, la microbiota contribuye activamente a la homeostasis a través de sus funciones metabólicas, inmunes y de barrera. Sin embargo, cuando se produce una disbiosis crónica, esta relación mutualista se degrada, y el microbioma puede convertirse en un factor que impulsa o perpetúa la enfermedad. Esta transición de un estado simbiótico a uno patogénico no suele ser causada por un único patógeno, sino por un cambio en la estructura y función de toda la comunidad (35). Por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal, no se identifica un único agente causal, sino un ecosistema alterado, con una menor diversidad, una reducción de bacterias productoras de butirato y un aumento de bacterias proinflamatorias que erosionan la barrera intestinal y activan respuestas inmunitarias aberrantes.

Este paradigma se extiende a enfermedades sistémicas. En el síndrome metabólico, la disbiosis intestinal contribuye a la resistencia a la insulina y la acumulación de grasa a través de la endotoxemia metabólica y la alteración del metabolismo de los ácidos biliares y los AGCC (13). En enfermedades cardiovasculares, ciertas bacterias intestinales pueden metabolizar nutrientes de la dieta como la colina y la L-carnitina en trimetilamina (TMA), que luego es oxidada en el hígado a óxido de trimetilamina (TMAO). Niveles elevados de TMAO en sangre se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis y eventos trombóticos (36). En el cáncer, la microbiota puede influir en la carcinogénesis a través de la producción de metabolitos genotóxicos o mediante la modulación de la inflamación. Más recientemente, se ha descubierto que el microbioma intestinal es un factor determinante en la eficacia y toxicidad de la inmunoterapia contra el cáncer, abriendo la posibilidad de modularlo para mejorar los resultados oncológicos (37).

El proceso de envejecimiento está intrínsecamente ligado a cambios progresivos en el microbioma. Con la edad, la diversidad de la microbiota tiende a disminuir, y su composición

se vuelve más variable entre individuos, perdiendo el "núcleo" de taxones beneficiosos característico de la edad adulta. Se observa un declive en *Bifidobacterium* y bacterias productoras de butirato, y un aumento de patobiontes y taxones proinflamatorios, un estado que se correlaciona con el "inflammaging" o inflamación crónica de bajo grado asociada a la edad (15). Esta disbiosis relacionada con el envejecimiento contribuye a la fragilidad, la sarcopenia (pérdida de masa muscular), la inmunosenescencia (deterioro del sistema inmunitario) y una mayor susceptibilidad a las infecciones. Dado que la edad avanzada es el principal factor de riesgo para la mayoría de las enfermedades crónicas que requieren cuidados paliativos, el microbioma del envejecimiento constituye el telón de fondo sobre el cual se desarrolla la patología terminal.

La transición conceptual a los cuidados paliativos implica aplicar este conocimiento a una población con una fisiología extremadamente frágil y una alta carga de enfermedad. Los pacientes paliativos a menudo experimentan un "círculo vicioso" donde la enfermedad subyacente, los tratamientos (quimioterapia, opioides), la desnutrición y la inmovilidad provocan una disbiosis severa. Esta disbiosis, a su vez, exacerba los síntomas que la causaron: la inflamación sistémica empeora la caquexia y la fatiga, la alteración del eje intestino-cerebro agrava el dolor y la depresión, y una barrera intestinal comprometida aumenta el riesgo de infecciones sistémicas que requieren más antibióticos, perpetuando el ciclo (23). El microbioma, por lo tanto, no es un espectador pasivo en el final de la vida, sino un actor dinámico que puede modular la trayectoria del deterioro del paciente y su experiencia sintomática.

Desde esta perspectiva, el microbioma se convierte en un objetivo terapéutico plausible y atractivo en el cuidado paliativo. El objetivo no sería necesariamente "curar" la disbiosis para revertir la enfermedad subyacente, sino modularla para mejorar la calidad de vida y aliviar los síntomas refractarios. Estrategias como la nutrición personalizada para promover la producción de AGCC, el uso de probióticos específicos (psicobióticos) para mejorar el estado de ánimo, o terapias para fortalecer la barrera intestinal podrían tener un impacto significativo en el bienestar del paciente (34). Estas intervenciones son generalmente de bajo riesgo, no invasivas y se alinean con la filosofía del cuidado paliativo de maximizar el confort y minimizar la carga del tratamiento. La evaluación del microbioma de un paciente podría, en el futuro,

formar parte de una evaluación integral para personalizar los planes de cuidados y anticipar complicaciones.

En conclusión, la comprensión del microbioma humano ha evolucionado desde el estudio de comunidades comensales hasta el reconocimiento de un órgano metabólico e inmunitario esencial para la salud. La disbiosis es un factor común subyacente a una multitud de enfermedades crónicas y se agrava en el contexto de la senescencia y las enfermedades terminales. Para la medicina paliativa, este campo ofrece un nuevo marco para entender la fisiopatología de síntomas complejos y refractarios como la caquexia, el dolor crónico, la fatiga y el delirium. Los capítulos siguientes de este libro profundizarán en los microbiomas de nichos específicos, el impacto de las terapias paliativas y las estrategias de modulación microbiana, con el objetivo de proporcionar una base científica sólida para integrar el cuidado del microbioma en la práctica clínica del final de la vida, abriendo así nuevas fronteras para una atención verdaderamente holística y personalizada.

Referencias

1. Lederberg J, McCray AT. 'Ome sweet 'omics--a genealogical treasury of words. The Scientist. 2001;15(7):8.

2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. Nature. 2007 Oct 18;449(7164):804-10. DOI: 10.1038/nature06244.

3. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. DOI: 10.1038/nature08821.

4. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. Microbiome. 2015 Jul 30;3:31. DOI: 10.1186/s40168-015-0094-5.

5. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ. 2018 Jun 13;361:k2179. DOI: 10.1136/bmj.k2179.

6. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. Nat Rev Immunol. 2013 Nov;13(11):790-801. DOI: 10.1038/nri3535.

7. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. Nat Rev Immunol. 2017 Apr;17(4):219-32. DOI: 10.1038/nri.2017.7.

8. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 2013 Jan 31;368(5):407-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.

9. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.

10. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. Nat Rev Microbiol. 2016 Jan;14(1):20-32. DOI: 10.1038/nrmicro3552.

11. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, et al. Best practices for analysing microbiomes. Nat Rev Microbiol. 2018 Jul;16(7):410-22. DOI: 10.1038/s41579-018-0029-9.

12. Quince C, Walker AW, Simpson JT, Loman NJ, Segata N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. Nat Biotechnol. 2017 Sep 12;35(9):833-44. DOI: 10.1038/nbt.3935.

13. Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid–microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb;15(2):111-28. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119.

14. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-García J, Habier J, Herold M, et al. Birth mode is associated with earliest strain-resolved gut microbiome establishment and immunomodulation. Nat Commun. 2018 Dec 3;9(1):5091. DOI: 10.1038/s41467-018-07631-x.

15. Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, Patwardhan S, Sutton T, Gibbons SM, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. Nat Metab. 2021 Feb;3(2):274-86. DOI: 10.1038/s42255-021-00348-0.

16. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: a meta-analysis of the human gut microbiome. Cell. 2016 Jun 2;165(6):1332-45. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.

17. Yao CK, Muir JG, Gibson PR. Review article: insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jan;43(2):181-96. DOI: 10.1111/apt.13456.

18. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012 Sep 13;489(7415):220-30. DOI: 10.1038/nature11550.

19. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014 Mar 27;157(1):121-41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.

20. Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, Godowski PJ, Madara JL. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial pro-inflammatory gene expression. J Immunol. 2001 Aug 15;167(4):1882-5. DOI: 10.4049/jimmunol.167.4.1882.

21. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. Nature. 2013 Dec 19;504(7480):446-50. DOI: 10.1038/nature12721.

22. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007 Jul;56(7):1761-72. DOI: 10.2377/db06-1491.

23. Gowing G, Al-khalidi M, Fallatah S, Le-Rademacher J, Bruera E. The palliative microbiome: a new frontier for symptom science. Ann Palliat Med. 2022 Feb;11(2):770-83. DOI: 10.21037/apm-21-2559.

24. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. Maturitas. 2017 Sep;103:45-53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.

25. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. J Physiol. 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-75. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388.

26. Maseda D, Salvin P, Rogers P, Suffredini A, Funt S, Pamer E, et al. The impact of palliative care medications on the gut microbiome. J Pain Symptom Manage. 2021 Apr;61(4):728-39. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.08.030.

27. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. Front Neurosci. 2018 Feb 7;12:49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049.

28. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep 20;108(38):16050-5. DOI: 10.1073/pnas.1102999108.

29. D'Mello C, Ron-Harel N, Le T, El-Brolosy M, Dinan TG, Cryan JF, et al. The gut microbiome and neuroinflammation. Annu Rev Immunol. 2023 Apr 26;41:127-56. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101921-042817.

30. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015 Apr 9;161(2):264-76. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047.

31. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. Brain Res. 2018 Aug 15;1693(Pt B):128-33. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015.

32. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: a state-of-the-art review. J Transl Med. 2019 Dec 2;17(1):408. DOI: 10.1186/s12967-019-02151-8.

33. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. Nat Microbiol. 2019 Apr;4(4):623-32. DOI: 10.1038/s41564-018-0337-x.

34. Irwin C, McCartney D, Desbrow B, Khalesi S. The effects of psychobiotics on the microbiome-gut-brain axis in recovery from substance use disorder: a systematic scoping review of preclinical and clinical evidence. Psychopharmacology (Berl). 2022 Jul;239(7):2059-78. DOI: 10.1007/s00213-022-06132-7.

35. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. DOI: 10.1038/nature11234.

36. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine mediates cardiovascular disease. Nature. 2011 Apr 7;472(7341):57-63. DOI: 10.1038/nature09922.

37. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. DOI: 10.1126/science.aan4236.

CAPÍTULO II

Microbioma en la senescencia, enfermedades terminales y fragilidad

CAPÍTULO II

2.1 El Microbioma del Envejecimiento (Senescencia): Cambios Estructurales y Funcionales

El envejecimiento es un proceso biológico multifactorial, inexorable y complejo, caracterizado por un declive progresivo de la función fisiológica y una mayor vulnerabilidad a las enfermedades. Durante décadas, la investigación se centró en los cambios genéticos y celulares del huésped. Sin embargo, hoy se reconoce que las alteraciones en el microbioma intestinal son una característica distintiva y un modulador activo del proceso de envejecimiento (1). La composición de la microbiota intestinal sufre una remodelación significativa con la edad, marcada por una notable disminución de la diversidad microbiana general. Esta pérdida de riqueza y uniformidad ecológica socava la estabilidad y resiliencia del ecosistema, haciéndolo más susceptible a las perturbaciones y menos capaz de realizar funciones metabólicas clave. Se observa un declive característico en géneros beneficiosos, como *Bifidobacterium*, conocidos por sus propiedades antiinflamatorias y su papel en la maduración inmune temprana, y una reducción de taxones clave dentro del filo *Firmicutes*, responsables de la producción de butirato, un metabolito esencial para la salud del colon (2). Esta reconfiguración estructural es un pilar fundamental de la senescencia.

Paralelamente a la pérdida de microorganismos beneficiosos, el microbioma del envejecimiento se caracteriza por un aumento en la abundancia relativa de taxones proinflamatorios y patobiontes facultativos, a menudo pertenecientes al filo *Proteobacteria*. Este cambio, conocido como la "vía hacia la disbiosis", compromete la función de barrera intestinal y aumenta la carga antigénica en el huésped (3). Este estado se asocia directamente con el fenómeno del "inflammaging", una inflamación crónica, sistémica y de bajo grado que es un sello distintivo del envejecimiento y un factor de riesgo importante para casi todas las enfermedades crónicas relacionadas con la edad (4). La translocación de componentes microbianos, como el lipopolisacárido (LPS), desde el intestino a la circulación sistémica, activa continuamente el sistema inmunitario innato, perpetuando un ciclo de inflamación que contribuye al deterioro de múltiples sistemas de órganos. Por lo tanto, el microbioma intestinal no es un mero espectador, sino un instigador activo de la inflamación que impulsa el fenotipo del envejecimiento.

Los factores que impulsan estos cambios en el microbioma del anciano son diversos y se interrelacionan. La inmunosenescencia, el declive del sistema inmunitario relacionado con la edad, resulta en una menor capacidad para controlar y mantener una relación simbiótica con la microbiota comensal (5). Los cambios en el estilo de vida también son determinantes. La dieta en la vejez a menudo se vuelve menos diversa y pobre en fibra, privando a la microbiota de los sustratos necesarios para producir metabolitos beneficiosos. La polifarmacia, especialmente el uso recurrente de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones, inflige un daño colateral significativo al ecosistema intestinal (6). Además, factores como la reducción de la motilidad intestinal, la disminución de la producción de ácido gástrico y la frecuente institucionalización, que facilita la exposición a perfiles microbianos menos diversos y más patógenos, convergen para esculpir un microbioma senescente, disfuncional y proinflamatorio.

A pesar de esta tendencia general hacia la disbiosis, la investigación ha identificado que el microbioma es también un notable biomarcador de un envejecimiento saludable. Estudios longitudinales en centenarios y "superancianos" (individuos que alcanzan una edad muy avanzada con una morbilidad mínima) han revelado que estos individuos a menudo retienen un perfil de microbiota similar al de adultos jóvenes y saludables, caracterizado por una alta diversidad y una abundancia de taxones asociados con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (7). Curiosamente, algunos estudios sugieren que en la longevidad extrema, el microbioma se enriquece de forma única con especies capaces de producir ácidos biliares secundarios con propiedades antimicrobianas, lo que podría ayudar a proteger contra patógenos intestinales (8). Estos hallazgos sugieren que mantener un microbioma resiliente y diverso es un factor clave para la longevidad y la compresión de la morbilidad, y posicionan al microbioma como una diana prometedora para intervenciones pro-salud en la población anciana.

La dinámica del microbioma en la senescencia no se limita al componente bacteriano. El viroma (la comunidad de virus, principalmente bacteriófagos) y el micobioma (la comunidad de hongos) también experimentan cambios significativos con la edad, aunque están menos estudiados. Se ha observado un aumento en la diversidad y la carga de bacteriófagos líticos en los ancianos, lo que podría contribuir a la inestabilidad de las poblaciones bacterianas (9). En cuanto al micobioma, se ha reportado un aumento en la proporción del género *Candida*, un

hongo comensal que puede volverse patógeno en condiciones de inmunosupresión, lo cual es relevante en el contexto de la fragilidad y las enfermedades terminales (10). Comprender la interacción entre los diferentes dominios del microbioma (bacterias, virus, hongos) es crucial para obtener una imagen completa de la ecología microbiana durante el envejecimiento y su impacto en la transición de la salud a la enfermedad.

El concepto de un "reloj del microbioma" ha surgido a partir de la capacidad de los modelos de aprendizaje automático para predecir la edad cronológica de un individuo con una precisión sorprendente basándose únicamente en la composición de su microbiota fecal (11). Más importante aún, la "edad del microbioma" puede divergir de la edad cronológica. Una edad del microbioma "acelerada" se asocia con una peor salud, mayores niveles de inflamación y una mayor mortalidad por todas las causas. Este hallazgo subraya el potencial del microbioma como un biomarcador funcional del envejecimiento biológico, más que del cronológico. En el contexto de los cuidados paliativos, la evaluación de la edad del microbioma podría, en el futuro, ayudar a estratificar a los pacientes según su riesgo de deterioro y a identificar a aquellos que podrían beneficiarse más de intervenciones dirigidas a restaurar la homeostasis microbiana, mejorando así la calidad de vida en sus etapas finales.

2.2 Fragilidad y Sarcopenia: El Eje Músculo-Intestino-Microbioma

La fragilidad es un síndrome clínico geriátrico caracterizado por una disminución de la reserva fisiológica y una mayor vulnerabilidad a los factores de estrés, lo que conduce a un riesgo elevado de resultados adversos para la salud, como caídas, hospitalización y mortalidad (12). No es sinónimo de envejecimiento, sino una manifestación de un envejecimiento patológico. Uno de los componentes centrales de la fragilidad es la sarcopenia, la pérdida progresiva y generalizada de masa, fuerza y función del músculo esquelético. Durante mucho tiempo, la sarcopenia se atribuyó principalmente a la inactividad física y a una ingesta proteica inadecuada. Sin embargo, la evidencia creciente apunta a la disbiosis intestinal y a la inflamación crónica de bajo grado (inflammaging) como motores fisiopatológicos clave (13). Se ha propuesto la existencia de un "eje intestino-músculo", una vía de comunicación bidireccional que vincula la salud microbiana intestinal con la homeostasis del músculo esquelético.

El principal mecanismo que conecta la disbiosis intestinal con la sarcopenia es la inflamación sistémica. Como se describió anteriormente, un microbioma senescente y una barrera intestinal permeable promueven la endotoxemia metabólica, lo que resulta en niveles crónicamente elevados de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) (14). Estas citoquinas tienen efectos catabólicos directos sobre el músculo esquelético. Promueven la degradación de proteínas musculares a través de la activación de la vía de la ubiquitina-proteasoma e inhiben la síntesis de proteínas musculares al interferir con la señalización anabólica de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). Este desequilibrio persistente entre el catabolismo y el anabolismo muscular conduce a la atrofia muscular progresiva, que es el sello distintivo de la sarcopenia (15).

Tabla 2.1: Mecanismos propuestos en el Eje Intestino-Músculo que contribuyen a la Sarcopenia.

Factor Derivado del Microbioma	Mecanismo Fisiopatológico	Consecuencia en el Músculo
Aumento de LPS (Endotoxemia)	Activación de TLR4 en células inmunitarias, induciendo una respuesta inflamatoria sistémica (↑ IL-6, TNF-α).	Aumento del catabolismo proteico (vía ubiquitina-proteasoma) e inhibición de la síntesis proteica.
Disminución de AGCC (Butirato)	Menor supresión de la inflamación local y sistémica. Reducción de la integridad de la barrera intestinal.	Entorno proinflamatorio que favorece la degradación muscular.
Alteración del Metabolismo de Aminoácidos	Menor biodisponibilidad de aminoácidos esenciales (e.g., triptófano) y aumento de metabolitos tóxicos (e.g., p-cresol).	Reducción de los sustratos para la síntesis de proteínas y posible toxicidad mitocondrial directa.

Reducción de la Síntesis de Vitamina D	El microbioma influye en la absorción y metabolismo de la vitamina D, esencial para la función muscular.	Disminución de la fuerza y función muscular, alteración de la homeostasis del calcio.
Modulación de la Sensibilidad a la Insulina	La disbiosis promueve la resistencia a la insulina, un estado que inhibe el anabolismo muscular.	Menor captación de glucosa y aminoácidos por el músculo, inhibiendo su crecimiento y reparación.

Más allá de la inflamación, el microbioma influye en la salud muscular a través de vías metabólicas directas. La microbiota es fundamental para la digestión de proteínas dietéticas y la biodisponibilidad de aminoácidos esenciales, los bloques de construcción para la síntesis de nuevas proteínas musculares. La disbiosis puede alterar este proceso, limitando el suministro de sustratos anabólicos al músculo (16). Además, la microbiota produce una vasta gama de metabolitos que pueden tener efectos sistémicos. La reducción en la producción de AGCC, como el butirato, no solo exacerba la inflamación, sino que también puede afectar directamente la función mitocondrial en las células musculares. Por el contrario, un microbioma disbiótico puede generar metabolitos nocivos, como el sulfato de p-cresol, que se ha asociado con un rendimiento físico reducido y una menor masa muscular en poblaciones de edad avanzada (17), creando un perfil metabólico que es hostil para la homeostasis muscular.

El eje intestino-músculo es bidireccional. La sarcopenia y la fragilidad conducen a una reducción de la actividad física, lo que a su vez tiene un impacto negativo en el microbioma intestinal. La inmovilidad ralentiza el tránsito gastrointestinal, lo que puede promover el sobrecrecimiento de bacterias proteolíticas y reducir la producción de AGCC, exacerbando aún más la disbiosis (18). Esto crea un círculo vicioso en el que un microbioma deteriorado promueve la pérdida muscular, y la pérdida muscular resultante conduce a una mayor inactividad que daña aún más al microbioma. Este ciclo es particularmente devastador en pacientes paliativos, donde la inmovilidad es a menudo la norma, y puede acelerar drásticamente la trayectoria del deterioro funcional, llevando a una pérdida completa de la independencia y a una calidad de vida muy disminuida.

Romper este círculo vicioso es un objetivo clave en el manejo de la fragilidad. Las intervenciones dirigidas al microbioma se están explorando como una estrategia prometedora. Varios estudios han demostrado que la suplementación con probióticos específicos (e.g., cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) y prebióticos (e.g., fibra de inulina) puede mejorar la fuerza de agarre, la velocidad de la marcha y otros marcadores de la función física en adultos mayores frágiles (19). Se cree que estos beneficios están mediados por la reducción de la inflamación sistémica, la mejora de la integridad de la barrera intestinal y el aumento de la producción de AGCC. Aunque se necesita más investigación, especialmente en el contexto de cuidados paliativos, la modulación del eje intestino-músculo a través de la nutrición y los bióticos representa un enfoque terapéutico de bajo riesgo con un alto potencial para preservar la función, mejorar la calidad de vida y aumentar la resiliencia en esta población vulnerable.

2.3 El Microbioma en Enfermedades Terminales: Cáncer y Trastornos Neurodegenerativos

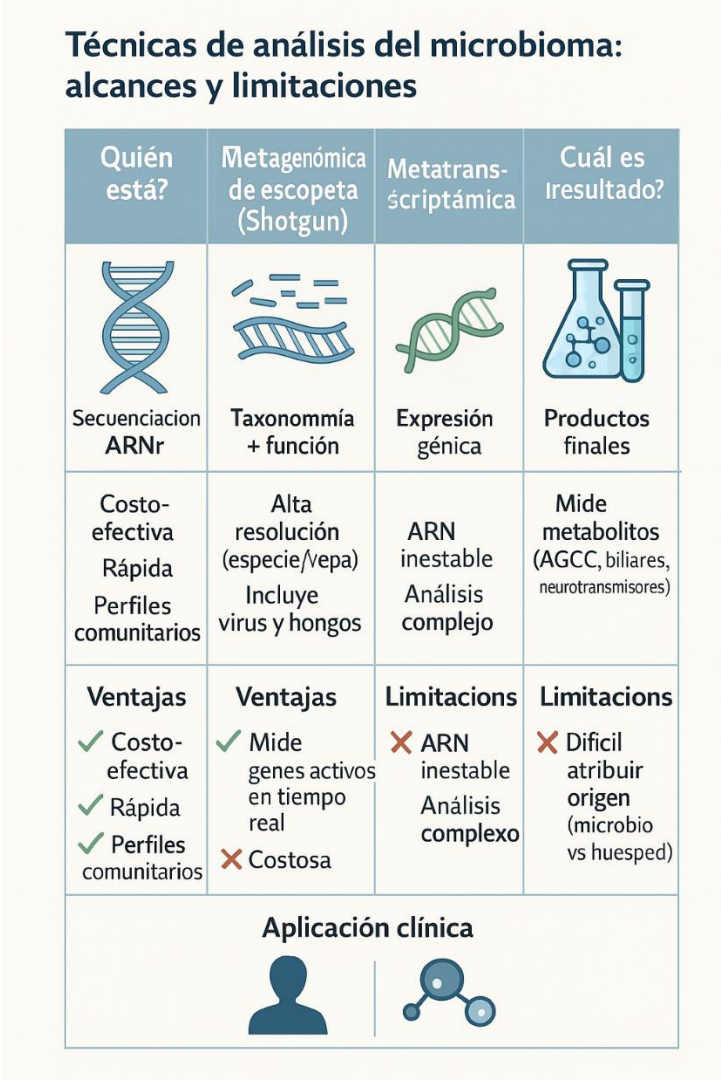
En pacientes con cáncer en etapa terminal, el microbioma intestinal juega un papel crucial en la modulación de la caquexia, una de las complicaciones más debilitantes y prevalentes. La caquexia por cáncer es un síndrome metabólico complejo caracterizado por una pérdida severa e involuntaria de peso, que afecta tanto a la masa muscular como al tejido adiposo, y no puede revertirse completamente con el soporte nutricional convencional (20). La disbiosis intestinal es un factor central en la patogénesis de la caquexia. En pacientes con cáncer avanzado, se observa con frecuencia una reducción de la diversidad microbiana y una disminución de las bacterias productoras de butirato, junto con un aumento de taxones proinflamatorios. Esta disbiosis contribuye a la inflamación sistémica crónica, que es el principal motor del catabolismo muscular y graso en la caquexia. Además, la anorexia inducida por el tumor y los tratamientos oncológicos agrava la desnutrición, lo que a su vez empeora la disbiosis, creando un ciclo de deterioro acelerado (21).

El microbioma también influye de manera crítica en la eficacia y la toxicidad de las terapias oncológicas administradas en el contexto paliativo, como la quimioterapia o la inmunoterapia. Se ha demostrado que la composición del microbioma intestinal puede predecir qué pacientes responderán a los inhibidores de puntos de control inmunitario (e.g., anti-PD-1) (22). Ciertas bacterias, como *Akkermansia muciniphila* y especies del género *Bifidobacterium*, parecen potenciar la respuesta antitumoral del sistema inmunitario. Por el contrario, una microbiota desfavorable o el uso de antibióticos durante la inmunoterapia se asocian con una menor

eficacia del tratamiento. Además, la disbiosis puede exacerbar la toxicidad de la quimioterapia, particularmente la mucositis y la diarrea, al comprometer la integridad de la barrera intestinal y alterar el metabolismo de los fármacos. Comprender estas interacciones es vital en cuidados paliativos, donde el objetivo es maximizar el beneficio sintomático del tratamiento y minimizar sus efectos adversos.

En el contexto de las enfermedades neurodegenerativas en etapa terminal, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) avanzadas, el eje microbiota-intestino-cerebro es de suma importancia. La evidencia acumulada en los últimos años vincula fuertemente la disbiosis intestinal con la neuroinflamación, un proceso clave en la patogénesis y progresión de estos trastornos (23). Los pacientes con EA y EP muestran perfiles de microbiota intestinal distintos a los de los controles sanos, a menudo caracterizados por una reducción de bacterias productoras de AGCC y un aumento de géneros proinflamatorios (24). Se postula que los metabolitos microbianos proinflamatorios, como el LPS, y la pérdida de metabolitos neuroprotectores, como el butirato, contribuyen a comprometer la integridad de la barrera hematoencefálica. Esto permite la entrada de agentes inflamatorios en el sistema nervioso central, activando la microglía y exacerbando la neurodegeneración.

Figura 2. El microbioma como un acelerador del deterioro en la enfermedad terminal. La patología subyacente y sus tratamientos inducen una disbiosis severa, que compromete la barrera intestinal. La translocación de productos microbianos conduce a una inflamación sistémica que exacerba los síntomas paliativos (caquexia, dolor, delirium), perpetuando así un círculo vicioso de deterioro clínico.



Los síntomas neuropsiquiátricos, que son una fuente importante de sufrimiento en los cuidados paliativos, también están influenciados por el estado del microbioma. El delirium, un estado confusional agudo, es extremadamente común en pacientes en el final de la vida y se asocia con la inflamación sistémica. Es plausible que la endotoxemia de origen intestinal sea un factor precipitante clave para el delirium, especialmente en pacientes vulnerables con una reserva cognitiva disminuida (25). De manera similar, la depresión y la ansiedad, que a menudo coexisten con enfermedades terminales, están vinculadas a la neuroinflamación y a

alteraciones en las vías de neurotransmisores que son moduladas por la microbiota, como la vía de la serotonina. Por lo tanto, el manejo de la salud intestinal podría representar una estrategia novedosa y complementaria para mitigar la carga de estos síntomas neuropsiquiátricos tan angustiantes para los pacientes y sus familias.

Finalmente, en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con cáncer avanzado o SIDA, el intestino disbiótico se convierte en un reservorio de patógenos oportunistas y en una puerta de entrada para infecciones sistémicas. La translocación bacteriana desde un intestino permeable puede conducir a bacteriemia y sepsis, que son causas frecuentes de deterioro agudo y muerte en la población paliativa (26). El uso intensivo de antibióticos en estos pacientes, aunque a menudo necesario, diezma aún más las poblaciones comensales protectoras, creando un entorno que favorece la colonización y el sobrecrecimiento de organismos multirresistentes, como *Enterococcus* resistente a la vancomicina (VRE) o *Clostridioides difficile*. Esta interacción letal entre la inmunosupresión, la disbiosis y la disfunción de la barrera intestinal subraya la importancia crítica de mantener la ecología intestinal como una medida para prevenir complicaciones infecciosas graves en el final de la vida.

2.4 Disbiosis como Acelerador del Deterioro Clínico en Cuidados Paliativos

En el contexto de los cuidados paliativos, la disbiosis intestinal no debe ser vista como una comorbilidad aislada, sino como un mecanismo fisiopatológico central y un acelerador del deterioro global del paciente. Actúa como una vía final común a través de la cual diversos insultos —la propia enfermedad, la polifarmacia, la desnutrición, la inmovilidad— convergen para desestabilizar la homeostasis del huésped (27). La consecuencia más directa y perjudicial de la disbiosis severa es el colapso de la función de barrera intestinal. La pérdida de bacterias productoras de butirato priva a los colonocitos de su principal fuente de energía, mientras que el aumento de microbios proinflamatorios degrada la capa de moco y desmantela las proteínas de unión estrecha que sellan el espacio entre las células epiteliales. El resultado es un aumento de la permeabilidad intestinal, o "intestino permeable", un evento crítico que desencadena una cascada de consecuencias patológicas sistémicas (28).

La translocación de componentes microbianos a través de esta barrera defectuosa es un motor clave de la disfunción multiorgánica que a menudo se observa en las etapas finales de la vida.

El flujo constante de LPS y otros MAMPs a la circulación portal y sistémica sobrecarga la capacidad de depuración del hígado y activa una respuesta inflamatoria persistente en todo el cuerpo. Esta endotoxemia crónica contribuye directamente a la disfunción hepática y renal, exacerba la insuficiencia cardíaca y promueve la resistencia a la insulina (29). En esencia, el intestino se convierte en un "motor" de inflamación sistémica que impulsa el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y puede culminar en el síndrome de disfunción multiorgánica (MODS), una trayectoria común hacia la muerte en pacientes críticamente enfermos y en fase terminal. La salud de la barrera intestinal es, por tanto, un factor determinante en la velocidad del declive clínico del paciente paliativo.

La polifarmacia, una realidad inevitable en los cuidados paliativos, es un factor agravante de primer orden. Los opioides, pilar del manejo del dolor, no solo reducen la motilidad intestinal, promoviendo el estreñimiento y el sobrecrecimiento bacteriano, sino que también alteran directamente la composición de la microbiota hacia un perfil proinflamatorio y aumentan la permeabilidad intestinal al actuar sobre los receptores opioides μ en el epitelio (30). Los antibióticos, utilizados para tratar infecciones frecuentes, causan una devastación ecológica, eliminando taxones comensales clave y creando nichos para la proliferación de patógenos resistentes. Otros fármacos comunes, como los inhibidores de la bomba de protones y los AINE, también han demostrado tener un impacto negativo en la diversidad y función del microbioma. El efecto acumulativo de estos medicamentos crea una "tormenta perfecta" en el intestino del paciente, acelerando la disbiosis y sus secuelas sistémicas.

Los desafíos nutricionales, como la anorexia y la disfagia, complican aún más este cuadro. Una ingesta dietética reducida y poco variada, especialmente baja en fibra, priva a la microbiota de los sustratos necesarios para su supervivencia y para la producción de metabolitos beneficiosos. Esto no solo agrava la disbiosis, sino que puede forzar a la microbiota a utilizar sustratos endógenos, como las mucinas de la capa de moco intestinal, como fuente de energía, erosionando aún más esta barrera protectora clave (31). Este fenómeno de "autofagia" de la barrera de moco por parte de una microbiota hambrienta puede aumentar drásticamente la translocación bacteriana. Por lo tanto, el estado nutricional y el estado del microbioma están inextricablemente unidos en un ciclo que puede impulsar el deterioro del paciente. El soporte nutricional en cuidados paliativos debería, por tanto, considerar no solo las necesidades del paciente, sino también las de su microbioma.

Dada su posición central en la fisiopatología del deterioro, el microbioma emerge como una fuente potencial de biomarcadores pronósticos. La composición de la microbiota intestinal podría reflejar el grado de desregulación fisiológica del huésped y predecir la trayectoria clínica a corto plazo. Por ejemplo, una baja diversidad microbiana, una abundancia elevada de *Enterobacteriaceae* (una familia dentro de las *Proteobacteria*), o niveles bajos de AGCC fecales podrían ser indicadores de un alto riesgo de sepsis, delirium o mortalidad inminente (32). El desarrollo de "firmas" microbianas pronósticas podría permitir una mejor estratificación del riesgo de los pacientes paliativos, facilitando conversaciones más informadas sobre el pronóstico con los pacientes y sus familias, y ayudando a personalizar la intensidad de los cuidados para alinearla con los objetivos del paciente en el final de su vida.

Referencias

1. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature. 2012 Aug 9;488(7410):178-84. DOI: 10.1038/nature11319.

2. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS One. 2010 May 18;5(5):e10667. DOI: 10.1371/journal.pone.0010667.

3. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. Trends Biotechnol. 2015 Sep;33(9):496-503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011.

4. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018 Oct;14(10):576-90. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4.

5. Vemuri R, Gundamaraju R, Shinde T, Eri R. The role of the microbiome and the gut-brain axis in immunosenescence. Ageing Res Rev. 2021 May;67:101305. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101305.

6. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature. 2018 Mar 29;555(7698):623-8. DOI: 10.1038/nature25979.

7. Wu L, Zeng T, Zinellu A, Aimo A, Deledda A, Cadeddu M, et al. A cross-sectional study of the gut microbiome in a cohort of Italian centenarians and semi-supercentenarians. Gut. 2021 Aug;70(8):1611-3. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322256.

8. Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, Arai Y, Sasajima S, Kearney SM, et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the gut microbiomes of centenarians. Nature. 2021 Aug;596(7872):408-14. DOI: 10.1038/s41586-021-03832-5.

9. Gregory AC, Zablocki O, Zayed AA, Howell A, Bolduc B, Sullivan MB. The Gut Virome in Health and Disease. Front Microbiol. 2020 Sep 2;11:1986. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01986.

10. Hoggard M, Tosepu P, Lass-Flörl C. Human Fungal Microbiome: A Boon or a Bane for Health? Life (Basel). 2021 Feb 11;11(2):137. DOI: 10.3390/life11020137.

11. Galkin F, Mamoshina P, Kochetov K, Putin E, Zhavoronkov A. Human microbiome aging clocks: challenges and opportunities. Trends Mol Med. 2020 Sep;26(9):794-806. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.04.004.

12. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013 Mar 2;381(9868):752-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.

13. Ticinesi A, Lauretani F, Tana C, Nouvenne A, Ridolo E, Meschi T. The gut-muscle axis: a key player in ageing and in the pathogenesis of sarcopenia. Clin Interv Aging. 2017 Oct 2;12:1563-71. DOI: 10.2147/CIA.S135240.

14. Ba D, Zhang X, Li F, Li H, Chen F, Zhang J. Association between gut microbiota and frailty: a systematic review of observational studies. Aging Clin Exp Res. 2021 Dec;33(12):3157-68. DOI: 10.1007/s40520-021-01890-5.

15. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2011 May;12(4):249-56. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.003.

16. Lustgarten MS. The Role of the Gut Microbiome in Sarcopenia: A Potential Therapeutic Target? J Frailty Aging. 2019;8(3):112-7. DOI: 10.14283/jfa.2019.16.

17. Gryp T, De Paepe K, van Cauteren T, Kerckhof FM, Van de Wiele T. The Sarcopenic Human Gut Microbiome and Its Role in the Trans-Kingdom Crosstalk with the Host. Front Immunol. 2020 Sep 25;11:589632. DOI: 10.3389/fimmu.2020.589632.

18. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: A Systematic Review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018 Mar 2;73(3):328-39. DOI: 10.1093/gerona/glx142.

19. Lee YS, Lee Y, Park H, Kim YB. Probiotics for Frailty: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2021 Sep 14;13(9):3206. DOI: 10.3390/nu13093206.

20. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):489-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

21. Bindels LB, Delzenne NM. Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? Int J Obes (Lond). 2013 Oct;37(10):1279-86. DOI: 10.1038/ijo.2013.23.

22. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018 Jan 5;359(6371):91-7. DOI: 10.1126/science.aan3706.

23. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.

24. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. Sci Rep. 2017 Oct 19;7(1):13537. DOI: 10.1038/s41598-017-13601-y.

25. Hshieh TT, Yang T, Puelle MR, Tommet D, Dai W, Jones RN, et al. The Role of Gut Microbiome in Delirium: A Systematic Review. Am J Geriatr Psychiatry. 2020 Dec;28(12):1274-88. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.06.012.

26. Taur Y, Pamer EG. The gut microbiome and hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013 Feb;48(2):161-5. DOI: 10.1038/bmt.2012.18.

27. Alverdy JC, Krezalek MA. The re-emerging role of the gut in critical illness. Crit Care Med. 2017 Jul;45(7):1260-7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002447.

28. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. Front Immunol. 2021 Apr 22;12:673708. DOI: 10.3389/fimmu.2021.673708.

29. Clark JA, Coopersmith CM. The gut as a driver of critical illness. Unraveling the connection. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Aug 1;176(3):211-2. DOI: 10.1164/rccm.200702-302ED.

30. Akbarali HI, Dewey WL. Gut-mediated effects of opioids on the microbiome-gut-brain axis. Curr Opin Pharmacol. 2019 Dec;49:21-6. DOI: 10.1016/j.coph.2019.08.002.

31. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. Cell. 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.043.

32. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding late-onset sepsis. Microbiome. 2017 Mar 21;5(1):31. DOI: 10.1186/s40168-017-0248-8.

CAPÍTULO III

Bases inmunológicas: interacción microbiota–innato–adaptativo en estados terminales

CAPÍTULO III

3.1 El Sistema Inmunitario Mucosal: La Primera Línea de Diálogo con la Microbiota

La interfaz intestinal representa la mayor superficie de contacto del cuerpo con el entorno externo, creando un desafío inmunológico único: la necesidad de tolerar una carga masiva de microorganismos comensales y antígenos dietéticos mientras se mantiene una vigilancia constante contra los patógenos. Para gestionar esta tarea, el intestino está equipado con el sistema inmunitario asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés), el compartimento más grande y complejo del sistema inmunitario humano (1). Su arquitectura se organiza en una defensa multicapa. La primera barrera es física y bioquímica, compuesta por una capa de moco estratificada —una interna, densa y casi estéril, y otra externa, más laxa, que sirve de hábitat para la microbiota—, y una monocapa de células epiteliales intestinales (CEI) unidas por complejos de unión estrecha. Las CEI no son pasivas; son centinelas activas que secretan péptidos antimicrobianos (AMP), como las defensinas y la REG3γ, que ayudan a esculpir la composición de la microbiota y a mantener a los microbios a una distancia segura del epitelio (2).

Subyacente a la barrera epitelial se encuentra una red densa y organizada de células inmunitarias innatas y adaptativas. Las células inmunitarias del intestino están equipadas con un arsenal de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR) en la superficie celular y los receptores tipo NOD (NLR) en el citoplasma. Estos receptores reconocen estructuras moleculares conservadas en los microbios, conocidas como Patrones Moleculares Asociados a Microorganismos (MAMP), como el lipopolisacárido (LPS) o el peptidoglicano (3). Una señalización tónica y controlada a través de estos PRR por parte de la microbiota comensal es paradójicamente esencial para la homeostasis. Esta estimulación de bajo nivel induce a las CEI a producir factores que refuerzan la barrera y promueve un estado de "inflamación fisiológica" controlada, que es fundamental para la reparación de tejidos y la defensa contra la invasión. La ausencia de esta señalización, como se observa en animales libres de gérmenes, conduce a un sistema inmunitario mucosal subdesarrollado y a una mayor susceptibilidad a las infecciones.

Las células presentadoras de antígenos, principalmente las células dendríticas (CD) y los macrófagos, desempeñan un papel central como intermediarias en este diálogo. Las CD

mucosales poseen la capacidad única de extender sus dendritas a través de la barrera epitelial para muestrear directamente los antígenos y los microbios de la luz intestinal, sin comprometer la integridad de la barrera (4). Dependiendo del contexto y de las señales microbianas recibidas, estas CD pueden inducir tolerancia inmunológica o una respuesta inmunitaria activa. En condiciones homeostáticas, las CD intestinales migran a los ganglios linfáticos mesentéricos y promueven la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg), que son cruciales para suprimir activamente las respuestas inmunitarias contra los antígenos comensales y alimentarios. Esta inducción de tolerancia oral es un pilar de la homeostasis intestinal y previene la inflamación crónica.

En el frente de la inmunidad adaptativa humoral, la inmunoglobulina A secretora (sIgA) es la principal efectora. Producida en cantidades masivas (varios gramos al día) por las células plasmáticas de la lámina propia, la sIgA es transportada a través de las células epiteliales hacia la luz intestinal. Allí, actúa como una red de "pintura antigénica", recubriendo a los microorganismos comensales y patógenos (5). Esta unión no suele ser bactericida, sino que ejerce una función de "exclusión inmunológica": previene la adhesión de los microbios al epitelio, neutraliza toxinas y facilita su eliminación a través del peristaltismo, todo ello sin desencadenar una respuesta inflamatoria. La producción de sIgA es altamente dependiente de las señales de la microbiota, completando un circuito de retroalimentación en el que los comensales inducen la producción del anticuerpo que los mantiene bajo control, un ejemplo exquisito de coevolución mutualista.

Este delicado equilibrio, sin embargo, es frágil y vulnerable. En estados terminales, múltiples factores —malnutrición, isquemia intestinal, polifarmacia— pueden dañar la barrera epitelial y alterar la función del GALT. Un epitelio dañado y una producción deficiente de moco y AMP permiten un contacto más estrecho e inapropiado entre la microbiota y el sistema inmunitario subyacente. La disfunción de las CD puede llevar a una pérdida de la tolerancia oral y a la activación de respuestas inflamatorias aberrantes contra la microbiota comensal. La deficiencia de sIgA, observada en la malnutrición y la inmunosenescencia, compromete la exclusión inmunológica y puede permitir el sobrecrecimiento de patobiontes. La desregulación de esta arquitectura de defensa es, por tanto, un evento temprano y crítico que inicia la cascada inflamatoria sistémica que caracteriza el deterioro en el final de la vida.

3.2 Modulación Microbiana de la Inmunidad Innata y la Inflamación Sistémica

La microbiota intestinal no solo proporciona una estimulación tónica para el desarrollo del sistema inmunitario, sino que también modula activamente la función de las células inmunitarias innatas a través de sus productos metabólicos, siendo los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) los más importantes. El butirato, el propionato y el acetato, producidos por la fermentación de la fibra dietética, son mucho más que simples fuentes de energía; son potentes moléculas de señalización epigenética e inmunológica (6). El butirato es un inhibidor de las histonas deacetilasas (HDAC). Al inhibir las HDAC en macrófagos y células dendríticas, el butirato altera el panorama epigenético, suprimiendo la transcripción de genes proinflamatorios clave, como los que codifican para el TNF-α, la IL-6 y el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (7). Este es un mecanismo fundamental por el cual una dieta rica en fibra y una microbiota sana ejercen un efecto antiinflamatorio sistémico, manteniendo a raya la activación excesiva del sistema inmunitario innato.

En un estado de disbiosis, característico de la senescencia y la enfermedad terminal, este control metabólico se pierde. La reducción de bacterias productoras de AGCC y el aumento de patobiontes del filo *Proteobacteria* alteran drásticamente el tipo de señales que el sistema inmunitario innato recibe. En lugar de butirato antiinflamatorio, la balanza se inclina hacia un exceso de MAMP proinflamatorios, como el LPS (8). Cuando el LPS atraviesa una barrera intestinal permeable, se une al receptor TLR4 en los macrófagos y otras células inmunitarias, desencadenando una cascada de señalización proinflamatoria a través del factor nuclear kappa B (NF-κB). Esta activación crónica de la vía TLR4-NF-κB es un motor principal de la inflamación sistémica de bajo grado (inflammaging) y de la endotoxemia metabólica que, como se ha discutido, contribuyen a la sarcopenia, la resistencia a la insulina y la disfunción multiorgánica.

Otro componente crítico de la respuesta inmunitaria innata que es regulado por la microbiota es el inflamasoma. Los inflamasomas son complejos multiproteicos citosólicos, como el inflamasoma NLRP3, que se ensamblan en respuesta a MAMP y a señales de peligro del huésped (DAMP) (9). Su activación conduce a la escisión y activación de la caspasa-1, que a su vez procesa las pro-citoquinas pro-IL-1β y pro-IL-18 en sus formas activas y altamente inflamatorias. Mientras que una microbiota sana limita la activación del inflamasoma, la disbiosis puede proporcionar las dos señales necesarias para su activación robusta: una primera señal a través de TLR que induce la transcripción de pro-IL-1β (vía NF-κB) y una

segunda señal a través de toxinas microbianas, metabolitos o cambios iónicos que desencadenan el ensamblaje del complejo. La activación crónica del inflamasoma es un factor clave en numerosas enfermedades inflamatorias y se cree que contribuye a la inflamación estéril observada en el envejecimiento y las enfermedades crónicas.

La diafonía (crosstalk) entre diferentes MAMP y sus respectivos PRR también es importante. La composición del microbioma determina el repertorio de MAMP que el huésped "ve". Por ejemplo, un microbioma dominado por *Bacteroidetes* presentará un tipo de LPS que es menos proinflamatorio (antagonista de TLR4) en comparación con el LPS canónico de *Escherichia coli* (un miembro de las *Proteobacteria*), que es un potente agonista de TLR4 (10). De manera similar, los componentes de la pared celular de las bacterias Gram-positivas, como el ácido lipoteicoico, señalan a través de TLR2. El equilibrio de la señalización a través de los diferentes PRR es crucial para una respuesta inmunitaria ajustada. La disbiosis altera este equilibrio, a menudo favoreciendo una señalización hiperactiva a través de TLR4, lo que desregula la respuesta inmunitaria innata y la inclina hacia un estado proinflamatorio crónico, con profundas consecuencias para la salud sistémica del paciente paliativo.

En el paciente en fase terminal, esta desregulación de la inmunidad innata tiene consecuencias devastadoras. La inflamación sistémica crónica impulsada por la disbiosis no solo acelera la caquexia y la fragilidad, sino que también puede conducir a un estado de "parálisis inmunitaria". Tras una activación prolongada y abrumadora, las células inmunitarias innatas pueden entrar en un estado de agotamiento o anergia, caracterizado por una menor capacidad para responder a nuevos desafíos infecciosos (11). Este fenómeno, bien descrito en la sepsis, explica por qué los pacientes en estados terminales, a pesar de tener una inflamación de base elevada, son extremadamente susceptibles a las infecciones secundarias. La disbiosis, por tanto, no solo alimenta el fuego de la inflamación crónica, sino que también agota los recursos del sistema inmunitario, dejando al paciente indefenso ante la amenaza de una infección aguda.

3.3 Orquestación de la Inmunidad Adaptativa por el Microbioma Intestinal

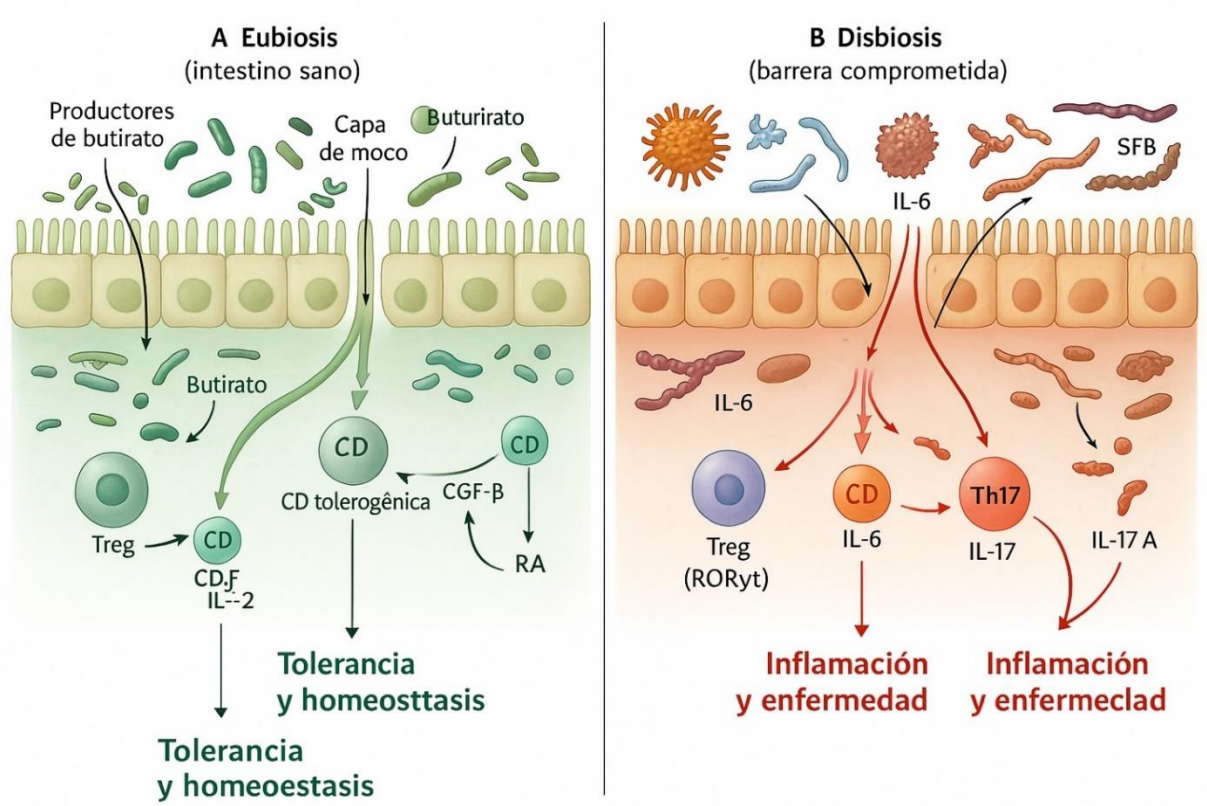
La influencia del microbioma se extiende profundamente a la orquestación del brazo adaptativo del sistema inmunitario, dictando en gran medida el equilibrio entre las diferentes subpoblaciones de linfocitos T efectores y reguladores. Las células dendríticas (CD) de la

lámina propia actúan como directoras de esta orquesta. Al capturar antígenos de la luz intestinal, procesarlos y presentarlos a los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos mesentéricos, las CD instruyen su destino de diferenciación (12). Las señales que las CD reciben de la microbiota son determinantes en esta instrucción. Por ejemplo, en presencia de metabolitos como el butirato o el ácido retinoico (cuya síntesis es influenciada por la microbiota), las CD adquierem un fenotipo tolerogénico, promoviendo la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg) Foxp3+ (13). Estos Treg son indispensables para mantener la tolerancia a los antígenos comensales y prevenir la autoinmunidad.

Distintas especies bacterianas pueden inducir respuestas de linfocitos T muy específicas y polarizadas. El ejemplo más paradigmático es el de las Bacterias Filamentosas Segmentadas (SFB, por sus siglas en inglés). Estas bacterias comensales no invasivas, que se adhieren íntimamente al epitelio del íleon, son inductoras excepcionalmente potentes de los linfocitos T helper 17 (Th17) (14). Las células Th17, a través de la producción de citoquinas como la IL-17 y la IL-22, son cruciales para la defensa de la barrera mucosal contra patógenos fúngicos y bacterianos extracelulares, ya que promueven la producción de péptidos antimicrobianos y el reclutamiento de neutrófilos. Sin embargo, una activación excesiva de las células Th17 está implicada en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes. La presencia o ausencia de SFB puede, por tanto, determinar la robustez de la inmunidad de la barrera, ilustrando cómo un solo comensal puede moldear un brazo entero de la inmunidad adaptativa.

Por otro lado, la inducción de Treg es un proceso activo impulsado por otros miembros de la microbiota. Se ha demostrado que ciertas cepas del género *Clostridium*, particularly los clústeres IV y XIVa, son potentes inductoras de Treg en el colon (15). Estas bacterias logran este efecto principalmente a través de su capacidad para fermentar la fibra dietética y producir grandes cantidades de butirato. Como se mencionó, el butirato no solo actúa sobre las células inmunitarias innatas, sino también directamente sobre los linfocitos T vírgenes, promoviendo la expresión del factor de transcripción Foxp3, el regulador maestro de la linaje Treg. El equilibrio entre los comensales inductores de Th17 (como SFB) y los inductores de Treg (como *Clostridia*) es, por tanto, un reostato crítico que ajusta el nivel de inflamación en el intestino y que es directamente dependiente de la composición de la microbiota y de la dieta del huésped.

Figura 3.1. El microbioma como director del equilibrio inmunitario adaptativo en el intestino. En la eubiosis (A), comensales como *Clostridium* promueven la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg) a través de la producción de butirato, manteniendo la tolerancia. En la disbiosis (B), la pérdida de estos comensales y el predominio de otros, como las SFB, pueden desviar el equilibrio hacia linfocitos Th17 proinflamatorios, contribuyendo a la inflamación mucosal.



En estados de enfermedad terminal, este equilibrio Th17/Treg a menudo se rompe de forma dramática. La disbiosis inducida por la enfermedad, la malnutrición y los fármacos conduce a una pérdida de las bacterias productoras de butirato e inductoras de Treg. Al mismo tiempo, el daño a la barrera y la inflamación crónica pueden favorecer la expansión de linajes Th17 y Th1 proinflamatorios (16). Este desequilibrio no se limita al intestino; estos linfocitos T activados pueden migrar a la circulación y a otros órganos, propagando y perpetuando la inflamación sistémica. Esta polarización inmunitaria proinflamatoria contribuye directamente a la patología de la caquexia (ya que el TNF-α y la IL-17 tienen efectos catabólicos sobre el músculo) y la neuroinflamación, conectando directamente la disbiosis intestinal con el fenotipo clínico del paciente en fase terminal.

El impacto del microbioma en la inmunidad adaptativa también tiene implicaciones profundas para la respuesta a la inmunoterapia contra el cáncer. El éxito de los inhibidores de puntos de control inmunitario, que actúan "liberando los frenos" de los linfocitos T antitumorales, depende de la existencia de una respuesta de linfocitos T preexistente. Se ha demostrado que la microbiota intestinal modula esta respuesta. Ciertas bacterias pueden potenciar la inmunidad antitumoral al mejorar la función de las células dendríticas y promover el reclutamiento y la activación de linfocitos T CD8+ citotóxicos en el microambiente tumoral (17). La disbiosis, o el uso de antibióticos, puede anular este efecto adyuvante, lo que lleva a la resistencia a la inmunoterapia. Esto es de vital importancia en cuidados paliativos, donde la inmunoterapia se usa cada vez más para el control de los síntomas y la mejora de la calidad de vida.

3.4 Inmunosenescencia y Disbiosis en el Estado Terminal: Un Círculo de Retroalimentación Letal

La inmunosenescencia es el complejo conjunto de cambios que sufre el sistema inmunitario con la edad, resultando en una disminución de su capacidad para responder a nuevas amenazas, como infecciones o vacunas, y un aumento de la inflamación sistémica de bajo grado (inflammaging) (18). Afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, con características como la desregulación de la función de los neutrófilos, una menor capacidad citotóxica de las células NK, y una contracción drástica del repertorio de linfocitos T vírgenes, junto con una acumulación de células T de memoria con un fenotipo de agotamiento. Tradicionalmente, la inmunosenescencia se consideraba un proceso intrínseco e inevitable del envejecimiento. Sin embargo, ahora está claro que existe una relación bidireccional y causal con la disbiosis intestinal, formando un círculo vicioso que acelera el deterioro en la vejez y en la enfermedad terminal (19).

Por un lado, un sistema inmunitario envejecido es menos eficaz en el mantenimiento de una microbiota saludable. La inmunosenescencia se asocia con una producción reducida de sIgA y péptidos antimicrobianos, lo que debilita los mecanismos de control y contención de la microbiota en la luz intestinal (20). Esta vigilancia inmunitaria defectuosa permite el sobrecrecimiento de patobiontes y la pérdida de comensales beneficiosos, promoviendo el establecimiento de una disbiosis proinflamatoria. Por otro lado, y quizás de manera más crítica, la disbiosis intestinal es un potente impulsor de la inmunosenescencia. La translocación crónica de MAMPs desde un intestino permeable somete al sistema inmunitario a una

estimulación antigénica persistente. Esta carga antigénica constante impulsa la inflamación crónica (inflammaging) y acelera el agotamiento de los linfocitos T, contribuyendo a la contracción del repertorio de células vírgenes y a la acumulación de células senescentes disfuncionales (21).

Este círculo de retroalimentación letal entre la disbiosis y la inmunosenescencia tiene profundas consecuencias clínicas para el paciente en el final de la vida. La combinación de una barrera intestinal defectuosa y un sistema inmunitario debilitado y desregulado crea la "tormenta perfecta" para las infecciones sistémicas. La translocación bacteriana desde el intestino se convierte en una causa principal de bacteriemia y sepsis, que son a menudo los eventos terminales en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas (22). El sistema inmunitario senescente no solo es incapaz de prevenir esta invasión, sino que su respuesta, cuando ocurre, es a menudo desregulada y excesiva, lo que lleva a un daño tisular colateral y a una rápida progresión hacia el shock séptico y la disfunción multiorgánica. El intestino, en este contexto, se transforma de un órgano de simbiosis a la fuente primaria de la patología letal.

Además, este círculo vicioso socava la eficacia de las intervenciones y exacerba la carga de síntomas. La respuesta a las vacunas (como la de la gripe) es notoriamente pobre en los ancianos frágiles, un fenómeno que se ha relacionado con perfiles de microbiota específicos (23). En el contexto del cáncer, la inmunosenescencia contribuye a un microambiente tumoral inmunosupresor y a la resistencia a la inmunoterapia. La inflamación sistémica impulsada por la disbiosis agrava directamente síntomas como la fatiga, la anorexia, el dolor y el delirium, que son el foco principal del cuidado paliativo. Por lo tanto, la interacción entre el microbioma y el sistema inmunitario envejecido no es un epifenómeno, sino que está en el centro de la fisiopatología de la fragilidad y el deterioro en la enfermedad terminal.

En resumen, la interacción entre el microbioma y el sistema inmunitario es un eje fundamental que se desregula progresivamente con el envejecimiento y la enfermedad crónica, culminando en un estado de desequilibrio profundo en el paciente paliativo. La pérdida del diálogo homeostático en la barrera mucosal, la desregulación de la inmunidad innata, la polarización de la inmunidad adaptativa hacia un fenotipo proinflamatorio y el círculo vicioso con la inmunosenescencia convergen para impulsar la inflamación sistémica, la susceptibilidad a las infecciones y la carga global de síntomas. Romper este ciclo es un objetivo terapéutico de

enorme potencial. Las intervenciones dirigidas a restaurar la eubiosis intestinal y a fortalecer la barrera mucosal podrían no solo mejorar los síntomas, sino también aumentar la resiliencia del paciente, ofreciendo una nueva estrategia para mejorar la calidad de vida en la etapa final de la vida.

Referencias

1. Mowat AM, Agace WW. Mucosal T cell heterogeneity and functional plasticity in the intestine. Nat Rev Immunol. 2014 May;14(5):355-65. DOI: 10.1038/nri3651.

2. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut microbes and produce antimicrobial peptides. Science. 2008 Oct 10;322(5900):215-8. DOI: 10.1126/science.1161080.

3. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. Front Immunol. 2014 Sep 2;5:461. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00461.

4. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. Nat Immunol. 2001 Apr;2(4):361-7. DOI: 10.1038/86373.

5. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. Nat Rev Immunol. 2012 Nov;12(11):821-32. DOI: 10.1038/nri3322.

6. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016 May 27;16(6):341-52. DOI: 10.1038/nri.2016.42.

7. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Feb 11;111(6):2247-52. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.

8. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. Trends Biotechnol. 2015 Sep;33(9):496-503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011.

9. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med. 2015 Jul;21(7):677-87. DOI: 10.1038/nm.3893.

10. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. Cell. 2016 May 5;165(4):842-53. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007.

11. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2013 Dec;13(12):862-74. DOI: 10.1038/nri3552.

12. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2013 May;13(5):321-35. DOI: 10.1038/nri3430.

13. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. Nature. 2013 Dec 19;504(7480):446-50. DOI: 10.1038/nature12721.

14. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Cell. 2009 Oct 30;139(3):485-98. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033.

15. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. Nature. 2013 Aug 22;500(7463):232-6. DOI: 10.1038/nature12331.

16. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014 Mar 27;157(1):121-41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.

17. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. DOI: 10.1126/science.aan4236.

18. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? Front Immunol. 2018 Jan 10;8:1960. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01960.

19. Kim M, Kim CH. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. Gut Microbes. 2017 Jul 4;8(4):392-9. DOI: 10.1080/19490976.2017.1323141.

20. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. Cell Host Microbe. 2017 Apr 12;21(4):455-466.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.002.

21. Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and the immune system. Nature. 2016 May 19;535(7612):35-42. DOI: 10.1038/nature18849.

22. Alverdy JC, Krezalek MA. The re-emerging role of the gut in critical illness. Crit Care Med. 2017 Jul;45(7):1260-7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002447.

23. van der Heiden M, van der Vlist M, de Wit E, Saeland E, van Gorp EC, Geerlings SE. Role of the Gut Microbiota in the Development and Severity of Viral Infections. Viruses. 2021 Mar 2;13(3):400. DOI: 10.3390/v13030400.

CAPÍTULO IV

Eje microbiota-intestino-cerebro: neuroinmunología, dolor y estado emocional

CAPÍTULO IV

4.1. Anatomía Funcional del Eje Microbiota-Intesto-Cerebro

El concepto del eje microbiota-intestino-cerebro (MGBA, por sus siglas en inglés) ha revolucionado nuestra comprensión de la salud y la enfermedad, al establecer una red de comunicación bidireccional que integra los centros emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones intestinales periféricas y la vasta comunidad de microbios que residen en él (1). Esta comunicación no es una mera curiosidad biológica; es un sistema de regulación homeostática fundamental, cuya desregulación está implicada en una miríada de trastornos neurológicos y psiquiátricos. El intestino, a menudo apodado el "segundo cerebro", alberga el sistema nervioso entérico (SNE), una red intrincada de más de 100 millones de neuronas que opera de forma semiautónoma para controlar la motilidad, la secreción y el flujo sanguíneo gastrointestinal. Es a través de la íntima aposición del SNE con la microbiota intestinal que se inicia gran parte del diálogo ascendente hacia el sistema nervioso central (SNC) (2).

La comunicación a lo largo del MGBA se produce a través de múltiples vías paralelas e interconectadas. La ruta neural más directa es a través del nervio vago, que actúa como una superautopista de información entre el intestino y el tronco encefálico. Aproximadamente el 80% de las fibras del nervio vago son aferentes, lo que significa que transmiten señales desde el intestino hacia el cerebro (3). Estas fibras nerviosas no entran en contacto directo con la microbiota, sino que son estimuladas por metabolitos microbianos o por la liberación de neurotransmisores por parte de las células enteroendocrinas (CEE) del epitelio intestinal en respuesta a señales microbianas. De esta manera, información sobre el estado metabólico y antigénico del intestino es transmitida en tiempo real al SNC, influyendo en funciones cerebrales superiores, incluyendo el estado de ánimo, el comportamiento y la percepción del dolor.

Una segunda vía de comunicación crucial es la humoral o sistémica, que implica el transporte de moléculas a través de la circulación sanguínea. La microbiota intestinal es una factoría metabólica que produce cientos de neuroquímicos, metabolitos y toxinas que pueden acceder a la circulación sistémica. Entre ellos se encuentran los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los neurotransmisores como la serotonina y el GABA, y los metabolitos del triptófano (4). Estos compuestos pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) o influir en la función

cerebral indirectamente, actuando sobre las terminaciones nerviosas periféricas o alterando la función de las células inmunitarias. En estados de disbiosis y aumento de la permeabilidad intestinal, componentes bacterianos proinflamatorios como el lipopolisacárido (LPS) también pueden "fugarse" a la circulación, un fenómeno conocido como endotoxemia metabólica, con profundas implicaciones para la neuroinflamación.

La tercera vía principal de comunicación es la inmunológica, que actúa como un sistema de vigilancia y mensajería. Como se detalló en el capítulo anterior, el sistema inmunitario intestinal (GALT) está en un diálogo constante con la microbiota. La disbiosis puede desencadenar una respuesta inmunitaria proinflamatoria en el intestino, con la consiguiente producción de citoquinas como el TNF-α, la IL-6 y la IL-1β. Estas citoquinas pueden entrar en la circulación y actuar como mensajeros entre el intestino y el cerebro (5). Pueden cruzar la BHE en áreas donde es más permeable (los órganos circunventriculares) o ser transportadas activamente a través de ella. Además, pueden estimular las fibras aferentes del nervio vago, activando así la ruta neural. Esta comunicación inmunológica es un mecanismo clave por el cual la inflamación intestinal se traduce en neuroinflamación.

La integridad de las barreras intestinal y hematoencefálica es un punto de control crítico en el MGBA. La evidencia emergente demuestra que la microbiota intestinal es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la integridad de ambas barreras. Metabolitos comensales como el butirato han demostrado reforzar las proteínas de unión estrecha tanto en el epitelio intestinal como en el endotelio de la BHE (6). Por el contrario, la disbiosis y la inflamación sistémica pueden comprometer su integridad, aumentando su permeabilidad. Este fenómeno de "intestino permeable" y "BHE permeable" permite la entrada de células inmunitarias, citoquinas y componentes microbianos en compartimentos normalmente estériles, un evento que puede iniciar o exacerbar procesos neurodegenerativos y neuroinflamatorios, de especial relevancia en el paciente paliativo frágil.

En el contexto del paciente en fase terminal, la arquitectura de este eje de comunicación se encuentra profundamente comprometida. La malnutrición, la polifarmacia (especialmente el uso de antibióticos y opioides), la isquemia intestinal y la inflamación sistémica crónica convergen para socavar la integridad de las barreras, promover la disbiosis y desregular las vías de señalización. El resultado es un estado de comunicación aberrante, en el que el cerebro recibe un flujo constante de señales proinflamatorias y neurotóxicas desde el intestino. Esta

tormenta de señales contribuye directamente a la aparición o el empeoramiento de un conjunto de síntomas neuropsiquiátricos que son el núcleo de la carga sintomática en el final de la vida, incluyendo el delirium, la depresión, la ansiedad y el dolor crónico.

4.2. Producción Microbiana de Neurotransmisores y Modulación del Eje Triptófano-Quinurenina

La microbiota intestinal ejerce una influencia sorprendentemente directa sobre la neuroquímica cerebral al participar en la síntesis y el metabolismo de los principales neurotransmisores. El ejemplo más notable es la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), un neurotransmisor clave en la regulación del estado de ánimo, el sueño y la motilidad intestinal. Más del 90% de la serotonina del cuerpo se produce en el intestino por las células enterocromafines (CE) (7). La producción de 5-HT en estas células está fuertemente regulada por la microbiota. Especies específicas, en particular las bacterias formadoras de esporas del clúster *Clostridia*, han demostrado promover la biosíntesis de serotonina en el colon al aumentar la biodisponibilidad de su precursor, el aminoácido esencial triptófano. Los metabolitos microbianos como el butirato también estimulan directamente a las CE para que liberen serotonina.

El triptófano dietético es un punto de bifurcación metabólico crítico, y la microbiota intestinal actúa como el principal director de su destino. El triptófano puede ser metabolizado a través de tres vías principales: la síntesis de serotonina, la conversión directa por microbios en productos como el indol, o su degradación a través de la vía de la quinurenina (VQ) (8). La VQ, que cataboliza más del 95% del triptófano, es una cascada enzimática que puede ser activada por citoquinas proinflamatorias como el interferón-gamma (IFN-γ). En estados de disbiosis e inflamación intestinal, la VQ se activa preferentemente. Esto no solo "roba" el triptófano de la vía de la serotonina, contribuyendo potencialmente a la depresión, sino que también genera metabolitos neuroactivos con efectos dispares.

El desvío hacia la vía de la quinurenina tiene consecuencias profundas para la salud neuronal. La activación de la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), inducida por la inflamación, inicia la cascada. Algunos metabolitos resultantes, como el ácido quinurénico, tienen efectos neuroprotectores al bloquear los receptores de glutamato NMDA. Sin embargo, una mayor activación de la vía, especialmente dentro de las células microgliales, favorece la producción

de ácido quinolínico, una potente neurotoxina que es agonista del receptor NMDA, promoviendo la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la apoptosis neuronal (9). Este desequilibrio entre metabolitos neuroprotectores y neurotóxicos es un mecanismo central en la fisiopatología de la depresión asociada a enfermedades inflamatorias y probablemente desempeña un papel clave en el deterioro cognitivo y el delirium en pacientes terminales.

Cuadro 4.1: La encrucijada del Triptófano: Impacto de la inflamación en el destino metabólico y sus consecuencias neuropsiquiátricas.

Vía metabólica	Regulación y metabolitos clave	Consecuencia clínica principal
Serotonina	Modulada por microbiota comensal (*Clostridia, Lactobacillus*); metabolito clave: **5-HT (serotonina)**.	Homeostasis del estado de ánimo, sueño y **motilidad intestinal**.
Quinurenina — rama neuroprotectora (KYNA)	Activada por **inflamación leve** (IL-4, IL-10); metabolito clave: **ácido quinurénico (KYNA)**, **antagonista NMDA**.	**Neuroprotección**, bloqueo de la **excitotoxicidad**.
Quinurenina — rama neurotóxica (QUIN)	Activada por **inflamación severa** y **microglía** (TNF-α, IFN-γ, IL-1β); metabolito clave: **ácido quinolínico (QUIN)**, **agonista NMDA**.	**Neurotoxicidad** y **apoptosis neuronal** → depresión, delirium y neurodegeneración.

La microbiota también es capaz de sintetizar directamente otros neurotransmisores. Ciertas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden producir ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del SNC (10). Se ha postulado que el GABA producido en el intestino podría tener efectos ansiolíticos, aunque su capacidad para cruzar la BHE en cantidades significativas es objeto de debate. Es más probable que el GABA de origen microbiano actúe localmente sobre el SNE o que module la señalización del nervio vago. De manera similar, se ha demostrado que cepas de *Escherichia*, *Bacillus* y *Saccharomyces* pueden

producir norepinefrina, mientras que otras pueden producir dopamina (11). Aunque la contribución de esta producción a las reservas centrales es pequeña, puede tener efectos paracrinos significativos.

En el contexto paliativo, la desregulación de estas vías neuroquímicas tiene implicaciones directas para la carga de síntomas del paciente. La desviación del triptófano hacia la vía de la quinurenina inducida por la inflamación es un mecanismo bien establecido en la depresión mayor, y es muy probable que contribuya a la alta prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con enfermedades terminales (12). La alteración de los niveles de serotonina puede contribuir no solo a la depresión, sino también a la anorexia y a los trastornos del sueño. La pérdida de metabolitos neuroprotectores como el butirato puede aumentar la vulnerabilidad del cerebro al estrés oxidativo y a la inflamación. Por lo tanto, el estado metabólico del microbioma intestinal es un factor determinante del paisaje neuroquímico del cerebro y, en consecuencia, del bienestar mental.

4.3. Neuroinflamación de Origen Intestinal: Delirium, Depresión y Fatiga

La neuroinflamación, definida como la activación de las células inmunitarias residentes del cerebro (principalmente la microglía y los astrocitos) con la consiguiente producción de mediadores inflamatorios, es un proceso patológico central en la mayoría de los trastornos del SNC (13). Durante mucho tiempo, se consideró que el cerebro era un santuario inmunológicamente privilegiado, pero hoy sabemos que la inflamación originada en el intestino es uno de los principales impulsores de la neuroinflamación. El mecanismo clave que vincula la disbiosis intestinal con la activación inmunitaria en el cerebro es el aumento de la permeabilidad intestinal, que permite la translocación de LPS a la circulación. El LPS es un potente activador de la microglía a través de su receptor canónico, el TLR4, que desencadena una cascada inflamatoria dentro del SNC (14).

La microglía en un cerebro sano existe en un estado de reposo o de vigilancia, monitoreando constantemente el microambiente neuronal. Tras la exposición al LPS o a citoquinas proinflamatorias sistémicas, la microglía sufre una transformación: se retrae, se vuelve ameboide y comienza a producir grandes cantidades de mediadores inflamatorios, como TNF-α, IL-1β, IL-6, y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (15). Si bien esta respuesta es protectora a corto plazo, su activación crónica se vuelve neurotóxica, causando daño sináptico

y disfunción neuronal. Esta neuroinflamación impulsada por la periferia es la base del "comportamiento de enfermedad" (sickness behavior), un conjunto de síntomas que incluyen letargo, anhedonia, anorexia y aislamiento social, que se solapan significativamente con los síntomas de la depresión y la fatiga experimentados por los pacientes paliativos.

El delirium, un estado confusional agudo que afecta hasta al 85% de los pacientes en la última semana de vida, es el ejemplo clínico más dramático de la neuroinflamación de origen periférico. Se postula que en un paciente vulnerable (p. ej., un anciano con demencia subyacente y disbiosis), la inflamación sistémica resultante de un insulto como una infección sobrepasa la capacidad de contención de una BHE ya comprometida (16). Esto conduce a una activación microglial masiva, una disfunción sináptica generalizada y una alteración de las redes de neurotransmisores, manifestándose clínicamente como la alteración de la atención y la desorientación características del delirium. El intestino permeable es, en este modelo, el amplificador de la señal inflamatoria inicial que precipita la disfunción cerebral aguda.

La depresión en el contexto de una enfermedad terminal también tiene un fuerte componente neuroinflamatorio. La "hipótesis de las citoquinas de la depresión" sugiere que niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, impulsados en gran parte por la disbiosis intestinal, alteran el metabolismo de los neurotransmisores (como la vía de la quinurenina), reducen la neurogénesis en el hipocampo y modifican la conectividad en los circuitos cerebrales que regulan el estado de ánimo (17). La fatiga relacionada con el cáncer, uno de los síntomas más angustiantes, también está estrechamente ligada a la inflamación. Las citoquinas como la IL-1β y la IL-6 actúan sobre el SNC para producir una profunda sensación de agotamiento. Las intervenciones que reducen la inflamación sistémica podrían, por tanto, tener efectos terapéuticos en ambos síntomas.

Es crucial reconocer que esta vulnerabilidad a la neuroinflamación no es uniforme. El envejecimiento se asocia con un fenómeno de "sensibilización microglial", donde la microglía en el cerebro anciano ya existe en un estado pre-activado o "cebado" (18). Esto significa que ante un mismo estímulo inflamatorio periférico, la microglía en un cerebro anciano montará una respuesta neuroinflamatoria mucho más rápida, robusta y prolongada. La disbiosis crónica del envejecimiento (inflammaging) es un factor que contribuye de manera importante a este estado de sensibilización microglial, preparando el escenario para una disfunción neurológica

aguda cuando se añade un segundo insulto, como una infección o una cirugía, lo que explica la alta incidencia de delirium en esta población.

4.4. El Microbioma en la Percepción del Dolor y la Eficacia de los Opioides

El dolor crónico es uno de los síntomas más prevalentes en cuidados paliativos, y la evidencia reciente implica al microbioma intestinal como un modulador potente de la experiencia del dolor. El microbioma puede influir en la percepción del dolor a través de varios mecanismos, afectando tanto la sensibilización periférica como la central. Se ha demostrado que la disbiosis y el aumento de la permeabilidad intestinal conducen a niveles más altos de inflamación sistémica y local, lo que reduce el umbral de activación de los nociceptores y contribuye al dolor inflamatorio (19). Además, metabolitos microbianos específicos pueden interactuar directamente con los canales iónicos de las neuronas sensoriales, modulando su excitabilidad y, por tanto, la transmisión de las señales de dolor hacia la médula espinal.

Un aspecto particularmente relevante es la modulación de la eficacia y los efectos secundarios de los opioides, la piedra angular del tratamiento del dolor paliativo. La microbiota intestinal puede metabolizar una amplia gama de fármacos, incluidos los opioides como la morfina. Ciertas enzimas bacterianas, como la β-glucuronidasa, pueden desconjugar los metabolitos de la morfina en el intestino, afectando su reabsorción enterohepática y, por tanto, su biodisponibilidad y duración del efecto analgésico (20). Esto implica que la composición del microbioma de un paciente podría influir en la dosis de opioides que necesita. La variabilidad interindividual en la respuesta a los opioides podría, en parte, ser explicada por las diferencias en el "farmacomicrobioma" de cada paciente, abriendo la puerta a futuras estrategias de personalización del tratamiento.

Irónicamente, los opioides tienen efectos profundamente perjudiciales sobre el ecosistema intestinal, creando un círculo vicioso. La motilidad intestinal reducida inducida por los opioides promueve el estancamiento y el sobrecrecimiento de bacterias proinflamatorias. Más directamente, se ha demostrado que los opioides aumentan la permeabilidad intestinal al actuar sobre los receptores TLR4 y μ-opioides en las células epiteliales, lo que exacerba la translocación de LPS y la inflamación sistémica (21). Esta inflamación, a su vez, puede activar la microglía y los astrocitos en la médula espinal y el cerebro, un proceso que se sabe que contribuye a la tolerancia a los opioides (la necesidad de dosis cada vez mayores para el mismo

efecto) y a la hiperalgesia inducida por opioides (un estado paradójico de aumento de la sensibilidad al dolor).

Este círculo vicioso tiene enormes implicaciones para la práctica paliativa. Un paciente que recibe opioides puede desarrollar disbiosis y un intestino permeable, lo que conduce a una inflamación que no solo empeora su estado general, sino que también reduce la eficacia de su analgesia y puede incluso hacerle más sensible al dolor. Esto puede llevar a una escalada de la dosis de opioides, lo que agrava aún más el problema intestinal. Romper este ciclo es un objetivo terapéutico fundamental. Las estrategias para proteger el microbiomo durante la terapia con opioides, como el uso de probióticos específicos o prebióticos, podrían no solo aliviar la constipación, sino también mejorar la eficacia analgésica y reducir el desarrollo de tolerancia y otros efectos adversos centrales.

En resumen, el microbioma intestinal ha surgido como un regulador clave de la nocicepción y la farmacología de los opioides. Modula el dolor a través de sus efectos sobre la inflamación, la producción de metabolitos neuroactivos y la integridad de la barrera intestinal. La interacción bidireccional entre los opioides y el microbioma crea un ciclo de retroalimentación negativa que puede socavar el control del dolor y contribuir al deterioro del paciente. El manejo clínico del dolor en el final de la vida debe, por tanto, evolucionar para adoptar una perspectiva más holística que considere la salud intestinal no como un problema secundario, sino como un factor integral en la experiencia del dolor del paciente y en su respuesta al tratamiento, abriendo nuevas vías para la intervención terapéutica.

Referencias

1. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.

2. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. Adv Exp Med Biol. 2014;817:39-71. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3.

3. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. Front Neurosci. 2018 Feb 7;12:49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049.

4. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016 May 27;16(6):341-52. DOI: 10.1038/nri.2016.42.

5. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nat Neurosci. 2017 Feb;20(2):145-55. DOI: 10.1038/nn.4476.

6. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. Sci Transl Med. 2014 Nov 19;6(263):263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759.

7. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015 Apr 9;161(2):264-76. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047.

8. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. Neuropharmacology. 2017 May 1;112(Pt B):399-412. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002.

9. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and back. J Neuroimmune Pharmacol. 2006 Sep;1(3):270-5. DOI: 10.1007/s11481-006-9031-7.

10. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. J Appl Microbiol. 2012 Aug;113(2):411-7. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.

11. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012 Nov 15;303(10):G1288-95. DOI: 10.1152/ajpgi.00341.2012.

12. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behav Brain Res. 2015 Jan 15;277:32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.

13. Skaper SD, Facci L, Giusti P. Neuroinflammation, microglia and mast cells in the pathophysiology of neurocognitive disorders: a review. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Dec;12(8):1056-66. DOI: 10.2174/18715273113126660166.

14. Banks WA, Gray AM, Erickson MA, Salameh TS, Damodarasamy M, Sheibani N, et al. Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, and TLR4. J Neuroinflammation. 2015 Sep 3;12:159. DOI: 10.1186/s12974-015-0381-3.

15. Hoogland IC, Houbolt C, van Westerloo DJ, van Gool WA, van de Beek D. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. J Neuroinflammation. 2015 Jun 25;12:114. DOI: 10.1186/s12974-015-0332-z.

16. Hshieh TT, Yang T, Puelle MR, Tommet D, Dai W, Jones RN, et al. The Role of Gut Microbiome in Delirium: A Systematic Review. Am J Geriatr Psychiatry. 2020 Dec;28(12):1274-88. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.06.012.

17. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. Pharmacol Ther. 2011 May;130(2):226-38. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.

18. Norden DM, Godbout JP. Microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. Neuropathol Appl Neurobiol. 2013 Feb;39(1):19-34. DOI: 10.1111/nan.12017.

19. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: a state-of-the-art review. J Anim Sci Biotechnol. 2019 Oct 29;10:84. DOI: 10.1186/s40104-019-0386-5.

20. Chaban V, Cichna M, Popik P, Janecka A. Gut Microbiome in Opioid Use Disorder and Pain. Int J Mol Sci. 2021 May 12;22(10):5149. DOI: 10.3390/ijms22105149.

21. Wang F, Meng J, Zhang L, Johnson T, Chen C, Roy S. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function. J Inflamm (Lond). 2018 Jun 26;15:12. DOI: 10.1186/s12950-018-0188-3.

CAPÍTULO V

Microbioma intestinal: disbiosis, inflamación y translocación bacteriana

CAPÍTULO V

5.1. Caracterización de la Disbiosis en el Final de la Vida

La disbiosis intestinal, en el contexto de la enfermedad terminal, trasciende la simple noción de un desequilibrio bacteriano para convertirse en un estado patológico bien definido y un motor activo del deterioro del paciente. Se caracteriza por una profunda reconfiguración del ecosistema microbiano, marcada por tres rasgos distintivos: una drástica reducción de la diversidad taxonómica (diversidad alfa), la pérdida selectiva de microorganismos comensales beneficiosos y el sobrecrecimiento oportunista de patobiontes proinflamatorios (1). Esta alteración no es un epifenómeno del proceso de morir, sino una consecuencia directa y acumulativa de los múltiples estresores fisiológicos y terapéuticos a los que se somete el paciente paliativo. Comprender la arquitectura de esta disbiosis terminal es el primer paso para descifrar su impacto devastador en la homeostasis del huésped y en la carga global de síntomas.

Uno de los hallazgos más consistentes en estudios sobre el microbioma en la senescencia, la fragilidad y las enfermedades crónicas avanzadas es la pérdida de bacterias productoras de butirato, pertenecientes principalmente a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Especies clave como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y varias del clúster XIVa de *Clostridium*, que son fermentadores primarios de fibra dietética, disminuyen significativamente (2). La depleción de estos simbiontes cruciales tiene consecuencias metabólicas e inmunológicas directas, ya que priva al colonocito de su principal fuente de energía y elimina una de las señales antiinflamatorias más potentes del organismo, el butirato. Esta pérdida crea un vacío ecológico y un microambiente intestinal que es menos resistente a la colonización y la expansión de taxones potencialmente dañinos.

Este vacío es ocupado agresivamente por patobiontes, definidos como microorganismos residentes que tienen el potencial de causar enfermedad bajo ciertas condiciones. En la disbiosis del final de la vida, se observa un aumento característico en la abundancia relativa del filo *Proteobacteria*, particularmente de la familia *Enterobacteriaceae*, que incluye géneros como *Escherichia*, *Klebsiella* y *Enterobacter* (3). Estas bacterias son facultativamente anaeróbicas, lo que les permite prosperar en un ambiente intestinal inflamado y con mayor tensión de oxígeno. Además, su pared celular externa es rica en lipopolisacárido (LPS), un

potente endotoxina que, como se discutirá, es un desencadenante principal de la inflamación tanto local como sistémica. Este cambio de un microbioma dominado por fermentadores a uno dominado por *Proteobacteria* representa un cambio funcional fundamental hacia un estado proinflamatorio.

Los factores etiológicos que impulsan esta disbiosis son multifactoriales y se potencian entre sí. La polifarmacia es un contribuyente principal. Los antibióticos, incluso en ciclos cortos, pueden diezmar las poblaciones comensales y crear una ventana de oportunidad para el sobrecrecimiento de patógenos resistentes (4). Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), al reducir la acidez gástrica, eliminan una barrera antimicrobiana clave, permitiendo la colonización del tracto gastrointestinal superior. Los opioides, a través de sus efectos sobre la motilidad intestinal, promueven el estancamiento fecal y alteran el microambiente, favoreciendo a las bacterias proinflamatorias (5). La quimioterapia y la inmunoterapia también tienen efectos directos sobre la composición de la microbiota, a menudo exacerbando la pérdida de comensales beneficiosos.

La desnutrición y la anorexia-caquexia, omnipresentes en la población paliativa, son otros impulsores críticos de la disbiosis. Una ingesta dietética reducida y poco variada, especialmente baja en fibra fermentable, priva a los simbiontes productores de butirato de su sustrato esencial, acelerando su declive (6). La hipomotilidad intestinal, ya sea por el uso de opioides, el encamamiento prolongado o la disfunción autonómica, aumenta el tiempo de tránsito colónico, lo que altera los gradientes de nutrientes y oxígeno y favorece un perfil microbiano proinflamatorio. Todos estos factores convergen para crear un círculo vicioso en el que la enfermedad y sus tratamientos inducen disbiosis, y la disbiosis, a su vez, exacerba la inflamación y la carga de síntomas, acelerando el declive funcional del paciente.

5.2. Mecanismos Moleculares de la Inflamación Mucosal

La disbiosis intestinal no es un estado pasivo; desencadena activamente una cascada de eventos inflamatorios en la mucosa intestinal al alterar el equilibrio de las señales moleculares que el sistema inmunitario recibe del lumen. En un estado de eubiosis, los metabolitos como el butirato actúan como un freno molecular sobre la inflamación. El butirato es un potente inhibidor de las histonas deacetilasas (HDAC), y al hacerlo, modifica el paisaje epigenético de las células inmunitarias y epiteliales, promoviendo una transcripción génica antiinflamatoria

(7). La pérdida de bacterias productoras de butirato en la disbiosis terminal elimina este control epigenético fundamental, "liberando los frenos" de la respuesta inflamatoria y haciendo que el sistema inmunitario mucosal sea hiperreactivo a los estímulos proinflamatorios que ahora predominan.

Con el freno epigenético eliminado, las vías proinflamatorias se vuelven dominantes. El sobrecrecimiento de *Proteobacteria* resulta en una carga luminal masiva de lipopolisacárido (LPS). El LPS interactúa con el complejo del receptor tipo Toll 4 (TLR4) en la superficie de las células inmunitarias (macrófagos, células dendríticas) y las células epiteliales intestinales (8). Esta unión desencadena una cascada de señalización intracelular que culmina en la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB). El NF-κB es un regulador maestro de la respuesta inflamatoria, y su activación conduce a la transcripción de un amplio repertorio de genes proinflamatorios, incluyendo los que codifican para citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 beta (IL-1β).

Otro mecanismo molecular clave que se activa en la disbiosis es el inflamasoma. Los inflamasomas, como el NLRP3, son complejos multiproteicos citosólicos que funcionan como sensores de peligro celular (9). Su activación requiere de dos señales. La primera señal ("priming") es proporcionada por la activación de TLR4 por el LPS, que induce la transcripción de los componentes del inflamasoma y de la pro-IL-1β. La segunda señal puede ser una variedad de estímulos asociados con el daño celular o la disbiosis, como el eflujo de potasio, las especies reactivas de oxígeno o ciertas toxinas bacterianas. Una vez ensamblado, el inflamasoma activa la enzima caspasa-1, que escinde la pro-IL-1β y la pro-IL-18 en sus formas activas y altamente inflamatorias, que son secretadas al microambiente.

La producción sostenida de estas citoquinas en la lámina propia tiene efectos devastadores sobre la integridad de la barrera intestinal. El TNF-α, en particular, tiene la capacidad de desorganizar directamente las proteínas de unión estrecha que sellan el espacio entre las células epiteliales, un mecanismo que se detallará en la siguiente sección (10). Tanto el TNF-α como la IL-1β pueden inducir la apoptosis (muerte celular programada) de las células epiteliales, creando brechas físicas en la barrera. Además, estas citoquinas perpetúan el ciclo inflamatorio al reclutar más células inmunitarias, como los neutrófilos, cuya actividad degranulatoria puede causar daño colateral al tejido. De esta manera, la disbiosis inicia un ciclo de retroalimentación positiva de inflamación y daño tisular.

Este estado de inflamación mucosal crónica no permanece localizado en el intestino. Las citoquinas producidas en la mucosa intestinal pueden difundirse a la circulación sistémica, contribuyendo directamente al estado de inflamación crónica de bajo grado (inflammaging) que caracteriza al paciente terminal. Este "desbordamiento" de mediadores inflamatorios desde el intestino es un mecanismo fundamental que conecta la salud intestinal con la patología sistémica. La inflamación originada en el intestino se convierte en un motor que impulsa la caquexia, la neuroinflamación, la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina, demostrando que el intestino en disbiosis actúa como un verdadero epicentro de la inflamación que consume al paciente en sus etapas finales.

Figura 5.1: Transición de la Homeostasis a la Inflamación Mucosal Impulsada por la Disbiosis.

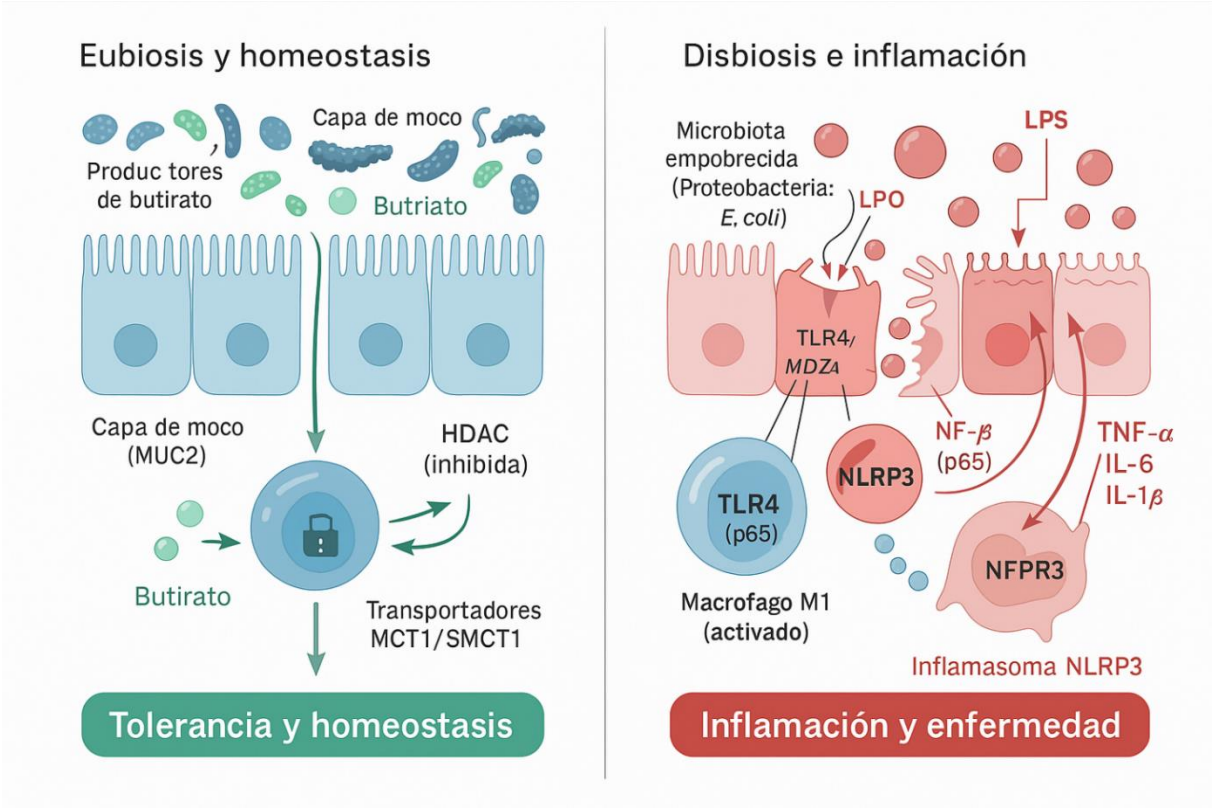


Figura 5.1. La disbiosis altera el equilibrio molecular en la mucosa intestinal. En la eubiosis (A), el butirato producido por comensales mantiene un estado antiinflamatorio mediante la inhibición de HDAC. En la disbiosis (B), la pérdida de butirato y el exceso de LPS sobreactivan las vías TLR4-NF-κB y el inflamasoma NLRP3, conduciendo a una producción masiva de citoquinas proinflamatorias que dañan la barrera epitelial.

5.3. El Fracaso de la Barrera Intestinal y la Translocación Bacteriana

La barrera intestinal es una estructura multicapa sofisticada diseñada para permitir la absorción de nutrientes mientras restringe el paso de la vasta comunidad microbiana y sus productos al torrente sanguíneo. En el paciente paliativo, la convergencia de la disbiosis y la inflamación mucosal crónica conduce a un fallo catastrófico de esta barrera, un estado conocido como aumento de la permeabilidad intestinal o "intestino permeable" (11). Este fallo no es un evento único, sino un proceso progresivo de desmantelamiento estructural y funcional que transforma al intestino en una puerta de entrada para componentes proinflamatorios y patógenos, con consecuencias sistémicas letales. La integridad de la barrera depende fundamentalmente de la cohesión entre las células epiteliales, mantenida por complejos proteicos especializados.

El componente más crítico de esta cohesión son las uniones estrechas (zonula occludens), una red de proteínas transmembrana (como las claudinas y la ocludina) y proteínas de andamiaje citoplasmático (como la ZO-1) que sellan el espacio paracelular (12). Las citoquinas proinflamatorias, especialmente el TNF-α y el interferón-gamma, desregulan directamente la expresión y localización de estas proteínas. Pueden inducir la endocitosis de la ocludina desde la membrana celular y reorganizar el citoesqueleto de actina al que se anclan las proteínas ZO, literalmente "abriendo" el sello paracelular. Esto permite el paso no selectivo de solutos, antígenos y componentes bacterianos desde la luz intestinal hacia la lámina propia y la circulación, un evento que amplifica la respuesta inflamatoria.

Paralelamente al fallo de la barrera celular, la barrera de moco también se degrada. En condiciones saludables, una capa de moco densa y rica en mucina, secretada por las células caliciformes, mantiene a la mayor parte de la microbiota a una distancia segura del epitelio. La inflamación crónica y la desnutrición pueden reducir la producción de mucina y alterar su composición (13). Además, ciertas bacterias patógenas que florecen en la disbiosis, como *Akkermansia muciniphila* (que puede volverse perjudicial en un contexto proinflamatorio) o *Bacteroides thetaiotaomicron*, pueden degradar activamente la capa de moco para usarla como fuente de carbono cuando los carbohidratos dietéticos son escasos. El adelgazamiento de esta capa protectora permite un contacto directo entre los microbios luminales y el epitelio, exacerbando la activación de los TLR y la inflamación.

El resultado final de este asalto multifactorial es la translocación bacteriana, definida como el paso de microorganismos viables desde el tracto gastrointestinal a través de la barrera epitelial hacia sitios extraintestinales normalmente estériles, como los ganglios linfáticos mesentéricos (GLM), el hígado, el bazo y el torrente sanguíneo (14). Este es un evento de enorme importancia clínica en el paciente crítico y terminal. La translocación es facilitada no solo por las brechas físicas en la barrera, sino también por la disfunción de las células inmunitarias de la mucosa, que en condiciones normales fagocitan y eliminan a los microbios que logran cruzar. La inmunosenescencia y la parálisis inmunitaria inducida por la inflamación crónica merman esta capacidad de contención.

Es importante diferenciar entre la translocación de bacterias viables, que puede conducir directamente a la bacteriemia y la sepsis, y la translocación de productos microbianos, como el LPS, el peptidoglicano o el ADN bacteriano. Esta última, a menudo denominada "endotoxemia metabólica", puede ocurrir incluso con un grado menor de compromiso de la barrera y es un proceso crónico que impulsa la inflamación sistémica de bajo grado (15). En el paciente paliativo, es probable que ambos procesos coexistan y se refuercen mutuamente. La endotoxemia crónica debilita aún más las defensas del huésped y la integridad de la barrera, preparando el escenario para episodios agudos de translocación de bacterias viables, que a menudo son el evento precipitante de un deterioro clínico rápido y fatal.

5.4. Consecuencias Sistémicas y Manifestaciones Clínicas en Cuidados Paliativos

La translocación de MAMPs y bacterias viables desde el intestino disbiótico actúa como un potente combustible para la inflamación sistémica, convirtiendo al intestino en el motor del deterioro clínico del paciente paliativo. La llegada continua de LPS a la circulación portal y sistémica desencadena una respuesta inflamatoria crónica en el hígado y en las células inmunitarias circulantes. El hígado, a través de sus macrófagos residentes (células de Kupffer), responde al LPS produciendo una oleada de citoquinas proinflamatorias que son liberadas al torrente sanguíneo, amplificando la señal inflamatoria iniciada en el intestino (16). Este estado, conocido como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), es la base fisiopatológica de muchas de las complicaciones observadas en la fase final de la vida.

Una de las consecuencias más devastadoras de esta inflamación sistémica es el desarrollo o la aceleración del síndrome de anorexia-caquexia. La caquexia es un síndrome de desgaste

multifactorial caracterizado por una pérdida severa de masa muscular esquelética que no puede ser revertida completamente con el soporte nutricional convencional. Citoquinas como el TNF-α (históricamente llamada "caquectina") y la IL-6, cuyos niveles están elevados por la translocación intestinal, ejercen efectos catabólicos directos sobre el músculo, promoviendo la degradación de proteínas a través de la vía de la ubiquitina-proteasoma (17). Además, estas citoquinas actúan a nivel central en el hipotálamo para inducir anorexia, creando un círculo vicioso de pérdida de peso, desnutrición, empeoramiento de la disbiosis y mayor inflamación.

El intestino permeable y la translocación bacteriana aumentan dramáticamente el riesgo de infecciones sistémicas graves, particularmente la sepsis de origen abdominal. En un huésped inmunocomprometido y frágil, la siembra continua del torrente sanguíneo con bacterias intestinales puede sobrepasar la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminarlas, resultando en bacteriemia y sepsis. Estas infecciones son a menudo polimicrobianas e involucran a los patobiontes que han sobrecrecido en el colon, como *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* (18). La sepsis es una causa principal de muerte en pacientes paliativos y a menudo se manifiesta como un deterioro agudo con hipotensión, insuficiencia respiratoria y disfunción multiorgánica, precipitando la fase final de la trayectoria de la enfermedad.

La carga de síntomas generales también se ve exacerbada por la inflamación de origen intestinal. La fatiga, la anorexia, el malestar y los síntomas neuropsiquiátricos como la depresión y el delirium, discutidos en el capítulo anterior, son manifestaciones del "comportamiento de enfermedad" inducido por las citoquinas circulantes. El intestino se convierte así en una fuente implacable de señales que mantienen al cerebro en un estado de neuroinflamación, mermando la calidad de vida del paciente (19). La conexión entre un intestino permeable y la severidad de los síntomas es tan fuerte que la permeabilidad intestinal se ha propuesto como un biomarcador pronóstico en diversas condiciones críticas y oncológicas.

En conclusión, la disbiosis intestinal en el paciente paliativo no es un hallazgo incidental, sino el inicio de una cascada patológica que conduce al fracaso de la barrera, la translocación de productos microbianos y una inflamación sistémica devastadora. Esta inflamación impulsa directamente síndromes clínicos clave como la caquexia, aumenta el riesgo de sepsis letal y agrava la carga global de síntomas que definen la experiencia del final de la vida. El reconocimiento del intestino como un epicentro de la patología sistémica abre nuevas

perspectivas terapéuticas. Las intervenciones dirigidas a restaurar la eubiosis, fortalecer la barrera intestinal y mitigar la translocación bacteriana representan una estrategia prometedora no solo para aliviar síntomas específicos, sino para mejorar la resiliencia y la calidad de vida del paciente en su totalidad.

Referencias

1. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. Nat Rev Immunol. 2017 Apr;17(4):219-232. DOI: 10.1038/nri.2017.7.

2. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Petito V, Gasbarrini A. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. Gut Pathog. 2013 May 22;5(1):23. DOI: 10.1186/1757-4749-5-23.

3. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. Trends Biotechnol. 2015 Sep;33(9):496-503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011.

4. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Microbiology (Reading). 2010 Nov;156(Pt 11):3216-3223. DOI: 10.1099/mic.0.040618-0.

5. Wang F, Meng J, Zhang L, Johnson T, Chen C, Roy S. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function. J Inflamm (Lond). 2018 Jun 26;15:12. DOI: 10.1186/s12950-018-0188-3.

6. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature. 2016 Jan 14;529(7585):212-5. DOI: 10.1038/nature16504.

7. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Feb 11;111(6):2247-52. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.

8. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut microbes and produce antimicrobial peptides. Science. 2008 Oct 10;322(5900):215-8. DOI: 10.1126/science.1161080.

9. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med. 2015 Jul;21(7):677-87. DOI: 10.1038/nm.3893.

10. Al-Sadi R, Boivin M, Ma T. Mechanism of cytokine-induced increase in intestinal permeability. J Interferon Cytokine Res. 2007 Jul;27(7):631-41. DOI: 10.1089/jir.2007.0012.

11. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. Gut. 2019 Aug;68(8):1516-1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.

12. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009 Nov;9(11):799-809. DOI: 10.1038/nri2653.

13. Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. Nat Rev Immunol. 2016 Oct;16(10):639-49. DOI: 10.1038/nri.2016.88.

14. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. Trends Microbiol. 1995 Apr;3(4):149-54. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)88906-8.

15. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007 Jul;56(7):1761-72. DOI: 10.2337/db06-1491.

16. Al-Sadi R, Nighot P, Nighot M, Ma TY. Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by TLR4/MyD88/PI3K/Akt signaling pathway and cross-talk with Claudin-2. J Immunol. 2016 Sep 1;197(5):1905-18. DOI: 10.4049/jimmunol.1600813.

17. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):489-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

18. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344-53. DOI: 10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A.

19. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008 Jan;9(1):46-56.

CAPÍTULO VI

Microbioma oral y respiratorio: neumonías aspirativas, candidiasis y halitosis terminal

CAPÍTULO VI

6.1. La Conexión Oropulmonar: Del Microbioma Oral a la Infección Respiratoria

El tracto respiratorio inferior fue considerado durante mucho tiempo un ambiente estéril, protegido por eficaces barreras anatómicas y mecanismos de defensa inmunológica. Sin embargo, los avances en las técnicas de secuenciación molecular han revelado la existencia de un microbioma pulmonar de baja biomasa, incluso en individuos sanos (1). Este ecosistema pulmonar no se establece de forma aislada, sino que es el resultado de un equilibrio dinámico entre la microaspiración constante de secreciones de la cavidad oral y la orofaringe y la capacidad del huésped para eliminar estos microorganismos. En condiciones de salud, este proceso de inmigración-eliminación mantiene un ambiente pulmonar homeostático. No obstante, en el paciente paliativo, este equilibrio se rompe drásticamente, estableciendo el eje oral-pulmonar como una vía crítica para el desarrollo de infecciones respiratorias graves, principalmente la neumonía por aspiración (2).

La conexión anatómica y funcional entre la cavidad oral y los pulmones es directa e ineludible. Las secreciones orales, cargadas con una densa comunidad microbiana derivada de las biopelículas dentales y linguales, son transportadas continuamente hacia la faringe. En individuos sanos, los reflejos protectores de la vía aérea, como el reflejo nauseoso y la tos, junto con un cierre glótico eficaz, previenen la aspiración masiva de este contenido hacia la tráquea. Sin embargo, la microaspiración, especialmente durante el sueño, es un evento fisiológico casi universal (3). En el paciente frágil y en fase terminal, múltiples factores convierten este evento fisiológico en un proceso patológico de alto riesgo. La disfagia, la sedación, la alteración del nivel de conciencia y la debilidad de la musculatura respiratoria comprometen severamente los mecanismos de defensa, aumentando tanto el volumen como la frecuencia de las aspiraciones.

En este contexto, la cavidad oral se transforma en un reservorio primario y un sitio de cultivo para patógenos respiratorios potenciales. Cuando el sistema inmunitario del huésped está debilitado y la higiene oral es deficiente, la biopelícula oral (placa dental) se enriquece con microorganismos que no solo causan enfermedad periodontal, sino que también son capaces de colonizar el tracto respiratorio inferior (4). Bacterias como *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Streptococcus pneumoniae* pueden proliferar en la boca y, a través

de la microaspiración, ser inoculadas directamente en los pulmones. Por lo tanto, la composición del microbioma oral se convierte en un predictor directo del riesgo y la etiología de la neumonía, subrayando la importancia crítica de la salud oral en la prevención de complicaciones pulmonares en pacientes vulnerables.

La saliva juega un papel fundamental como primera línea de defensa en esta conexión. No solo actúa como un agente de limpieza mecánico, sino que también contiene una gran cantidad de componentes antimicrobianos, como la lisozima, la lactoferrina y las inmunoglobulinas secretoras (sIgA), que ayudan a controlar la carga bacteriana oral (5). Como se discutirá en la siguiente sección, la xerostomía (boca seca) es una condición extremadamente común en pacientes paliativos, lo que lleva a una drástica reducción del flujo salival y de sus propiedades protectoras. Esta deficiencia en la depuración salival permite que las biopelículas microbianas maduren y se expandan sin control, aumentando la concentración de patógenos en las secreciones que serán aspiradas, cerrando así el ciclo de la patogénesis oropulmonar.

En resumen, el eje oral-pulmonar no es un concepto abstracto, sino una realidad clínica con profundas implicaciones en cuidados paliativos. La microaspiración de secreciones orales es el vehículo que transporta la disbiosis oral directamente al tracto respiratorio inferior. En un paciente debilitado, con defensas comprometidas y una alta carga de patógenos orales, este proceso deja de ser un evento fisiológico benigno para convertirse en el principal factor de riesgo para el desarrollo de neumonía por aspiración. La prevención de esta complicación letal, por tanto, no comienza en los pulmones, sino en la gestión proactiva y meticulosa de la salud y la ecología microbiana de la cavidad oral, un aspecto del cuidado a menudo subestimado.

6.2. Disbiosis Oral en el Paciente Paliativo: Xerostomía, Periodontitis y Carga Bacteriana

La cavidad oral del paciente paliativo es un ecosistema bajo asedio constante, donde múltiples factores convergen para inducir una disbiosis severa. El factor desencadenante más común y de mayor impacto es la xerostomía, o la sensación subjetiva de boca seca, resultante de una producción de saliva reducida o ausente (hiposalivación) (6). Esta condición es un efecto secundario frecuente de muchos de los fármacos esenciales en cuidados paliativos, incluyendo los opioides, los antidepresivos tricíclicos, los antipsicóticos, los antihistamínicos y los diuréticos, todos con propiedades anticolinérgicas. La deshidratación, la respiración bucal y la radioterapia en cabeza y cuello también contribuyen significativamente. La pérdida del flujo

salival elimina el principal mecanismo de limpieza y defensa de la boca, creando un ambiente estancado y propicio para la proliferación microbiana descontrolada.

En este ambiente xerostómico, la composición de la biopelícula oral cambia drásticamente. En una boca sana, el microbioma está dominado por bacterias comensales, principalmente del género *Streptococcus* (como *S. salivarius* y *S. sanguinis*), que son fermentadoras y mantienen un pH relativamente neutro. En la disbiosis inducida por la xerostomía y la mala higiene, se produce un cambio hacia una comunidad dominada por bacterias proteolíticas y anaerobias gramnegativas (7). Especies asociadas a la enfermedad periodontal, como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* (conocidas como el "complejo rojo"), florecen en estas condiciones. Estas bacterias no solo causan inflamación y destrucción del tejido periodontal, sino que también aumentan la carga bacteriana total de forma exponencial.

La enfermedad periodontal, una consecuencia directa de esta disbiosis, no es solo una inflamación local, sino una fuente crónica de inflamación sistémica y una puerta de entrada para los patógenos. Las encías inflamadas y ulceradas permiten que las bacterias orales y sus productos, como el LPS, entren directamente en el torrente sanguíneo, contribuyendo al estado de inflamación sistémica crónica del paciente (8). Además, la respuesta inflamatoria local en las encías produce un exudado, el fluido crevicular gingival, que es rico en proteínas y sirve como un nutriente ideal para las bacterias proteolíticas, perpetuando el ciclo de la disbiosis. La presencia de dientes (incluso de unos pocos) o de dentaduras mal ajustadas actúa como un andamio para la acumulación de estas biopelículas patógenas.

La inmunosupresión inherente a la enfermedad terminal y a sus tratamientos agrava aún más la disbiosis oral. Un sistema inmunitario debilitado es menos capaz de controlar la proliferación de patógenos oportunistas en la mucosa oral. Esto es particularmente relevante para el sobrecrecimiento de especies fúngicas, como *Candida albicans*, que se discutirá más adelante. El resultado neto de la xerostomía, la mala higiene, la dieta alterada y la inmunosupresión es una cavidad oral con una biopelícula densa, madura y patógena, caracterizada por una carga microbiana total extremadamente alta. Esta biomasa microbiana se desprende continuamente en la saliva y las secreciones, convirtiendo cada aspiración en una inoculación masiva de bacterias virulentas en los pulmones.

Por lo tanto, la disbiosis oral en el paciente paliativo es un síndrome multifactorial con consecuencias graves. No se trata simplemente de una cuestión de confort, sino de un factor de riesgo modificable para complicaciones sistémicas potencialmente mortales. La xerostomía actúa como el catalizador principal, desmantelando las defensas salivales y permitiendo un cambio ecológico hacia una microbiota proinflamatoria y periodontal. La gestión de la salud oral, centrada en la hidratación, la estimulación salival y la eliminación mecánica de la biopelícula, se convierte en una intervención de primera línea para reducir la carga bacteriana, mitigar la inflamación y disminuir el riesgo de neumonía por aspiración.

6.3. Fisiopatología de la Neumonía por Aspiración de Origen Oral

La neumonía por aspiración en el paciente paliativo es la consecuencia clínica directa de la inoculación de la disbiosis oral en un tracto respiratorio vulnerable. La patogénesis es un proceso de múltiples pasos que comienza en la boca mucho antes de que se manifiesten los síntomas pulmonares (9). Las bacterias periodontales que proliferan en la biopelícula oral, como *P. gingivalis*, producen una amplia gama de enzimas proteolíticas, como las gingipaínas. Estas enzimas no solo degradan el tejido conectivo periodontal, sino que también tienen efectos a distancia. Al ser transportadas en la saliva, pueden degradar la capa de mucina que recubre el epitelio faríngeo y respiratorio, así como las proteínas de la superficie celular como la fibronectina (10). Esta degradación de las defensas de la mucosa expone los receptores en las células epiteliales, facilitando la adhesión de patógenos respiratorios.

Este proceso de "preparación del terreno" es crucial. La disbiosis oral no solo proporciona los patógenos, sino que también crea un ambiente más permisivo para la colonización pulmonar. La saliva de pacientes con mala higiene oral y enfermedad periodontal contiene niveles elevados de proteasas que, al ser aspiradas, pueden dañar el epitelio alveolar y desactivar las defensas inmunitarias locales. Además, las citoquinas proinflamatorias (como IL-1β y TNF-α) presentes en las secreciones orales de pacientes con periodontitis, al ser aspiradas, pueden iniciar una respuesta inflamatoria en los pulmones incluso antes de una invasión bacteriana masiva, haciendo que el tejido pulmonar sea más susceptible a la infección posterior (11).

Cuando se produce la aspiración, no es una sola especie bacteriana la que llega a los pulmones, sino un consorcio polimicrobiano que refleja la complejidad de la biopelícula oral. Las neumonías por aspiración de origen comunitario u hospitalario en pacientes debilitados son a

menudo causadas por una mezcla de bacterias aerobias y anaerobias (12). Los anaerobios estrictos, como *Fusobacterium*, *Prevotella*, y *Porphyromonas*, que son habitantes comunes de las bolsas periodontales, son particularmente virulentos en el parénquima pulmonar, un ambiente bajo en oxígeno. Su presencia es a menudo la causa de complicaciones como los abscesos pulmonares y el empiema, que son característicos de la infección por aspiración.

La respuesta inmunitaria del huésped en el pulmón también es un factor determinante del resultado. En un paciente frágil e inmunosenescente, la respuesta a la inoculación bacteriana puede ser inadecuada o desregulada. La función de los macrófagos alveolares, que son la primera línea de defensa fagocítica, puede estar comprometida (13). La respuesta de los neutrófilos, aunque a menudo presente, puede ser ineficaz y causar un daño tisular colateral significativo, llevando al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La naturaleza polimicrobiana de la infección también puede ser un desafío para el sistema inmunitario, ya que las diferentes especies pueden protegerse mutuamente o crear sinergias patogénicas que son difíciles de erradicar.

En resumen, la fisiopatología de la neumonía por aspiración es un claro ejemplo de la conexión oropulmonar. Se inicia con una disbiosis oral que aumenta la carga de patógenos y compromete las defensas de la mucosa. La aspiración de estas secreciones patógenas inocula un consorcio polimicrobiano en los pulmones, que, en un huésped vulnerable, supera las defensas locales y desencadena una infección destructiva. Este modelo patogénico subraya que la neumonía por aspiración no es un evento accidental, sino el resultado predecible de una salud oral deteriorada. Las intervenciones que reducen la carga de patógenos en la boca son, por lo tanto, una estrategia de prevención directa y eficaz para esta complicación mortal.

Tabla 6: Patógenos Orales Clave Implicados en la Neumonía por Aspiración.

Microorganismo	**Rol en la disbiosis oral**	**Mecanismo de patogenicidad pulmonar**
Porphyromonas gingivalis	Patógeno clave de la periodontitis (“complejo rojo”). Proteolítico.	Producción de gingipaínas que degradan defensas de la mucosa; evasión inmune.

Microorganismo	Rol en la disbiosis oral	Mecanismo de patogenicidad pulmonar
Fusobacterium nucleatum	"Puente" en la biopelícula, une a otras bacterias. Invasivo.	Inducción de inflamación local, adhesión a células epiteliales.
Prevotella intermedia	Anaerobio gramnegativo, asociado a periodontitis y abscesos.	Virulencia en ambientes anaeróbicos, formación de abscesos.
Streptococcus spp. (grupo mutans, *pneumoniae*)	Colonizadores tempranos de la biopelícula, cariogénicos o patógenos respiratorios.	Adhesión a epitelio dañado, inducción de respuesta inflamatoria aguda.
Actinomyces israelii	Formador de biopelículas densas, asociado a infecciones crónicas.	Crecimiento lento, formación de "gránulos de azufre", resistencia a la fagocitosis.

La evidencia presentada en la Tabla 6 subraya cómo los patógenos orales clave actúan como verdaderos moduladores del riesgo infeccioso en la neumonía por aspiración. Su papel en la disbiosis no se limita a la cavidad oral, sino que se extiende al pulmón mediante mecanismos de adhesión, evasión inmune y formación de biopelículas, que generan un microambiente favorable a la inflamación y a la persistencia bacteriana. Este vínculo entre periodontitis y complicaciones respiratorias refleja la importancia de considerar la salud oral como un determinante clínico en pacientes vulnerables, especialmente aquellos con deterioro neurológico, disfagia o cuidados paliativos. Reconocer la contribución específica de cada microorganismo no solo permite comprender mejor la fisiopatología de la neumonía por aspiración, sino que abre la puerta a estrategias preventivas y terapéuticas integradas que trascienden la visión fragmentada entre odontología y medicina respiratoria.

6.4. Candidiasis Oral y Halitosis Terminal: Manifestaciones Clínicas de la Disbiosis Fúngica y Proteolítica

La candidiasis oral, comúnmente conocida como muguet, es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes en cuidados paliativos. Es causada por el sobrecrecimiento del hongo levaduriforme *Candida albicans*, un miembro comensal del microbioma oral en hasta el 50% de la población sana (14). En condiciones de eubiosis, el crecimiento de *Candida* es mantenido bajo control por la competencia con las bacterias comensales y la vigilancia del sistema inmunitario del huésped. Sin embargo, en el paciente terminal, este equilibrio se rompe. El uso de antibióticos de amplio espectro elimina a los competidores bacterianos, mientras que el uso de corticoides y la propia enfermedad subyacente inducen un estado de inmunosupresión, particularmente una deficiencia en la inmunidad mediada por células T (linfocitos Th17), que es crucial para el control de las infecciones fúngicas en las mucosas (15).

La xerostomía es, una vez más, un factor de riesgo primordial para el desarrollo de la candidiasis. La saliva contiene proteínas antifúngicas, como las histatinas, y su flujo constante ayuda a eliminar las células de levadura de las superficies mucosas. En ausencia de saliva, *Candida albicans* puede adherirse más fácilmente al epitelio oral y a las superficies de las dentaduras postizas. Más importante aún, en este ambiente, *Candida* sufre una transición morfológica de su forma de levadura comensal a una forma filamentosa (hifas) patógena (16). Estas hifas son capaces de invadir el tejido epitelial, causando la inflamación y la formación de las pseudomembranas blanquecinas características del muguet. Clínicamente, la candidiasis puede causar dolor, ardor, alteración del gusto (disgeusia) y dificultad para tragar (odinofagia), impactando severamente en la nutrición y el confort del paciente.

La halitosis, o mal aliento, es otro síntoma extremadamente angustiante que refleja una disbiosis oral severa, pero esta vez de origen bacteriano y proteolítico. Aunque a menudo se atribuye a una mala higiene, la halitosis terminal persistente es un fenómeno bioquímico complejo (17). Es causada principalmente por la producción de Compuestos Volátiles de Azufre (CVA), como el sulfuro de hidrógeno (olor a huevos podridos) y el metilmercaptano (olor a repollo en descomposición). Estos gases son producidos por el metabolismo de bacterias anaerobias gramnegativas (similares a las implicadas en la periodontitis) que

degradan los péptidos y aminoácidos que contienen azufre (cisteína y metionina) presentes en los restos de comida, las células epiteliales descamadas y el fluido crevicular gingival.

La intensidad de la halitosis se correlaciona directamente con la carga de estas bacterias proteolíticas en la biopelícula, especialmente en el dorso de la lengua, que con su gran superficie y sus papilas, actúa como un reservorio ideal (18). La xerostomía agrava la halitosis de dos maneras: reduce la limpieza mecánica de los sustratos proteicos y, al disminuir el oxígeno disuelto en la saliva, crea un ambiente aún más anaeróbico que favorece el crecimiento de las bacterias productoras de CVA. La halitosis puede tener un impacto psicosocial profundo, causando vergüenza y aislamiento social tanto para el paciente como para sus familiares, y a menudo es un signo clínico visible de una disbiosis oral subyacente que también aumenta el riesgo de neumonía.

En conclusión, la candidiasis oral y la halitosis terminal son mucho más que problemas de confort; son manifestaciones clínicas directas de una profunda disbiosis fúngica y bacteriana en la cavidad oral. Ambas condiciones son impulsadas por los mismos factores de riesgo: xerostomía, inmunosupresión y una carga microbiana descontrolada. El tratamiento de estos síntomas requiere un enfoque que vaya más allá de la simple prescripción de antifúngicos o el uso de enjuagues bucales cosméticos. Exige una gestión integral de la ecología oral, centrada en la hidratación, la higiene meticulosa para desorganizar la biopelícula y la restauración, en la medida de lo posible, de las defensas salivales del huésped, reconociendo que el alivio de estos síntomas está intrínsecamente ligado a la reducción del riesgo de complicaciones infecciosas más graves.

Referencias

1. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014 Aug 9;384(9942):524-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3.

2. Mameli C, Zuccotti GV. The oral-pulmonary axis: the impact of the oral microbiome on lung health. Pediatr Allergy Immunol. 2021 Nov;32(8):1721-1731. DOI: 10.1111/pai.13543.

3. Gleeson K, Eggli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. Chest. 1997 Feb;111(2):441-5. DOI: 10.1378/chest.111.2.441.

4. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann Periodontol. 2003 Dec;8(1):54-69. DOI: 10.1902/annals.2003.8.1.54.

5. Van der Reijden WA, Van der Kwaak JS, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. The influence of human saliva on the colloidal stability of oral bacterial suspensions. Eur J Oral Sci. 1996 Aug;104(4 (Pt 1)):347-53. DOI: 10.1111/j.1600-0722.1996.tb00096.x.

6. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. Ther Clin Risk Manag. 2015 Jan 22;11:45-51. DOI: 10.2147/TCRM.S76282.

7. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. J Clin Microbiol. 2005 Nov;43(11):5721-32. DOI: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005.

8. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015 Jan;15(1):30-44. DOI: 10.1038/nri3785.

9. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med. 2001 Mar 1;344(9):665-71. DOI: 10.1056/NEJM200103013440908.

10. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. J Periodontol. 2006 Sep;77(9):1465-82. DOI: 10.1902/jop.2006.060010.

11. Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. Oral Dis. 2007 Sep;13(5):445-51. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2007.01383.x.

12. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. Clin Infect Dis. 1993 Sep;17 Suppl 1:S248-55. DOI: 10.1093/clinids/17.supplement_1.s248.

13. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. Expert Rev Respir Med. 2013 Jun;7(3):245-57. DOI: 10.1586/ers.13.23.

14. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. Postgrad Med J. 2002 Aug;78(922):455-9. DOI: 10.1136/pmj.78.922.455.

15. Conti HR, Gaffen SL. Host-protective immunity to oral candidiasis. Curr Opin Microbiol. 2010 Aug;13(4):451-8. DOI: 10.1016/j.mib.2010.05.004.

16. Sudbery PE, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of Candida albicans. Trends Microbiol. 2004 Jun;12(6):281-6. DOI: 10.1016/j.tim.2004.04.008.

17. Scully C, Greenman J. Halitosis (breath odor). BMJ. 2012 Jun 21;344:e4093. DOI: 10.1136/bmj.e4093.

18. Yaegaki K, Coil JM. Examination, classification, and treatment of halitosis; clinical perspectives. J Can Dent Assoc. 2000.

CAPÍTULO VII

Microbioma cutáneo y de heridas: úlceras, infecciones resistentes y barrera epidérmica

CAPÍTULO VII

7.1. La Piel como Ecosistema: Homeostasis del Microbioma Cutáneo y Función de Barrera

La piel, el órgano más extenso del cuerpo humano, no es una superficie inerte, sino un ecosistema vibrante y complejo, colonizado por una densa comunidad de microorganismos que constituyen el microbioma cutáneo. Este microbioma, compuesto por bacterias, hongos, virus y ácaros, vive en una relación predominantemente simbiótica con el huésped, desempeñando roles cruciales en la educación del sistema inmunitario, la protección contra patógenos y el mantenimiento de la función de barrera epidérmica (1). La topografía de este ecosistema es diversa y depende de las características fisiológicas de cada nicho cutáneo. Se distinguen tres ambientes principales: las zonas sebáceas (cara, pecho, espalda), dominadas por especies lipofílicas como *Cutibacterium acnes*; las zonas húmedas (pliegues axilares, inguinales), colonizadas por *Staphylococcus* y *Corynebacterium*; y las zonas secas (antebrazos, piernas), que presentan la mayor diversidad bacteriana (2).

La homeostasis del microbioma cutáneo es fundamental para la salud de la piel. Los microorganismos comensales, como *Staphylococcus epidermidis*, actúan como guardianes de su nicho. Producen péptidos antimicrobianos (AMPs), como las bacteriocinas, que inhiben selectivamente el crecimiento de patógenos potenciales como *Staphylococcus aureus* (3). Además, a través de la exclusión competitiva, compiten por los nutrientes y los sitios de adhesión en el estrato córneo, dificultando la colonización por microorganismos invasores. Este diálogo constante entre los comensales y el sistema inmunitario cutáneo es esencial para la calibración de la respuesta inmunitaria. *S. epidermidis*, por ejemplo, modula la producción de citoquinas por parte de los queratinocitos y promueve una respuesta de linfocitos T tolerogénica, previniendo la inflamación crónica.

La función de barrera de la piel es un concepto multifactorial que integra componentes físicos, químicos e inmunológicos, todos ellos influenciados por el microbioma. Físicamente, el estrato córneo, compuesto por corneocitos anucleados y una matriz lipídica intercelular, impide la pérdida de agua y la entrada de sustancias extrañas. Químicamente, la superficie de la piel está cubierta por el "manto ácido", una película delgada con un pH ácido (entre 4.5 y 5.5) (4). Este pH es mantenido en parte por el metabolismo de los lípidos del sebo por parte de bacterias comensales, que liberan ácidos grasos libres. Un pH ácido es inhóspito para muchos

patógenos, como *S. aureus*, que prefiere un pH más neutro, mientras que favorece el crecimiento de la microbiota residente beneficiosa.

El sistema inmunitario cutáneo, que incluye queratinocitos, células de Langerhans y linfocitos T residentes, está en constante comunicación con el microbioma. Los queratinocitos, lejos de ser células pasivas, expresan Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR) que detectan MAMPs microbianos y, en respuesta, pueden producir citoquinas y AMPs para dar forma a la comunidad microbiana y responder a las amenazas (5). Esta interacción es un bucle de retroalimentación: el microbioma educa al sistema inmunitario para que tolere su presencia y responda adecuadamente a los patógenos, y el sistema inmunitario, a su vez, esculpe la composición del microbioma. La ruptura de esta simbiosis es un evento clave en la patogénesis de numerosas enfermedades cutáneas, desde la dermatitis atópica hasta la no cicatrización de heridas.

En el paciente paliativo, la integridad de este ecosistema cutáneo se ve gravemente comprometida. La senescencia de la piel (dermatoporosis), la desnutrición y la enfermedad sistémica alteran la fisiología de la epidermis, debilitando la barrera física y modificando el microambiente químico. La inmunosenescencia reduce la capacidad del sistema inmunitario para mantener el equilibrio microbiano. Estos cambios intrínsecos del huésped preparan el terreno para una disbiosis cutánea, donde los comensales protectores son desplazados por patógenos oportunistas, un proceso que se acelera drásticamente por factores extrínsecos como la presión y la humedad, convirtiendo la piel de un escudo protector a una fuente de patología.

7.2. Disbiosis Cutánea en el Paciente Paliativo: Fragilidad Epidérmica y Factores de Riesgo

La disbiosis cutánea en el paciente en fase terminal es el resultado de una confluencia de factores intrínsecos y extrínsecos que degradan la resiliencia del ecosistema de la piel. La fragilidad epidérmica, una consecuencia de la edad y la enfermedad crónica, se caracteriza por el adelgazamiento de la epidermis, la reducción del colágeno y la elastina en la dermis, y una menor producción de sebo y sudor (6). Esto altera la estructura física y el paisaje químico de la piel, creando un ambiente menos favorable para los comensales adaptados a nichos específicos. La mala perfusión tisular, común en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica, compromete el suministro de oxígeno y nutrientes a la piel,

debilitando aún más su función de barrera y su capacidad para soportar una microbiota saludable.

Los factores extrínsecos asociados al cuidado paliativo son impulsores potentes de la disbiosis. La inmovilidad prolongada somete a la piel a presión y cizallamiento, especialmente sobre las prominencias óseas, lo que conduce a la isquemia tisular, el primer paso en el desarrollo de las úlceras por presión. La humedad excesiva y crónica, a menudo resultado de la incontinencia urinaria o fecal, la sudoración profusa (diaforesis) o el exudado de heridas, macera el estrato córneo y eleva el pH de la piel (7). Un pH más alcalino inhibe las enzimas clave para la síntesis de lípidos de la barrera y promueve la actividad de proteasas que degradan las proteínas de la piel, al tiempo que favorece el crecimiento de patógenos como *S. aureus* y *Proteus mirabilis*.

Bajo estas presiones, se produce un cambio ecológico predecible en el microbioma cutáneo. Las poblaciones de comensales protectores, como *Cutibacterium* en las zonas sebáceas y diversas especies de *Staphylococcus* coagulasa-negativos (como *S. epidermidis*), disminuyen. Su lugar es ocupado por una microbiota menos diversa y dominada por patógenos oportunistas. *Staphylococcus aureus* se convierte en un colonizador frecuente y dominante, especialmente en áreas de piel macerada e inflamada, como en la dermatitis asociada a la incontinencia (8). Además, la proximidad al perineo en pacientes encamados facilita la contaminación de la piel de la espalda, los glúteos y los muslos con microbiota de origen fecal, incluyendo bacilos gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiella*) y *Enterococcus*, que no son habitantes típicos de la piel sana.

La desnutrición, especialmente el déficit de proteínas y micronutrientes como la vitamina C y el zinc, tiene un impacto directo y profundo en la salud de la piel y su microbioma. Estos nutrientes son esenciales para la síntesis de colágeno, la proliferación de queratinocitos y la función inmunitaria. Una nutrición deficiente compromete la capacidad de la piel para repararse y mantener su integridad estructural, haciéndola más susceptible al daño por presión y a la invasión microbiana (9). Una barrera debilitada por la desnutrición es menos capaz de mantener el microambiente necesario para una microbiota saludable, perpetuando así un ciclo de fragilidad cutánea, disbiosis e inflamación.

En conjunto, la disbiosis cutánea del paciente paliativo es un biomarcador de la fragilidad sistémica. Representa la ruptura de la simbiosis huésped-microorganismo en la interfaz

corporal más externa, impulsada por una tormenta de insultos fisiológicos. Este cambio ecológico no es benigno; transforma la piel en un reservorio de patógenos. La pérdida de comensales protectores y el predominio de *S. aureus* y bacterias de origen entérico preparan el escenario para la progresión de simples áreas de enrojecimiento a úlceras profundas e infectadas, donde la disbiosis evoluciona hacia una comunidad patógena aún más compleja y peligrosa: el biofilm.

7.3. Microbiología de las Úlceras por Presión: De la Colonización Crítica al Biofilm

Las úlceras por presión y otras heridas crónicas en el paciente paliativo no deben ser vistas como simples soluciones de continuidad en la piel, sino como nichos ecológicos aberrantes que albergan comunidades microbianas complejas y patogénicas. El tejido necrótico, el exudado rico en proteínas y la mala perfusión crean un ambiente ideal para la proliferación bacteriana (10). Inicialmente, la herida es colonizada por microorganismos de la piel circundante y, en muchos casos, por contaminación fecal. Sin embargo, a medida que la herida se cronifica, la ecología microbiana evoluciona de una simple colonización a una "colonización crítica" y, finalmente, a la formación de un biofilm maduro, que es la causa principal de la no cicatrización y la infección persistente (11).

El biofilm es una comunidad estructurada de microorganismos, a menudo polimicrobiana, que se adhieren a la superficie de la herida y se encapsulan en una matriz de exopolisacáridos (EPS) que ellos mismos producen. Esta matriz, compuesta por azúcares, proteínas y ADN extracelular, proporciona una barrera física que protege a las bacterias de la respuesta inmunitaria del huésped (p. ej., de la fagocitosis) y de los agentes antimicrobianos, tanto tópicos como sistémicos (12). Se estima que las bacterias dentro de un biofilm pueden ser hasta 1,000 veces más resistentes a los antibióticos que sus contrapartes planctónicas (de vida libre). Esta es la razón por la cual las infecciones de heridas crónicas son tan recalcitrantes al tratamiento convencional.

La composición microbiana de los biofilms de las úlceras por presión es típicamente polimicrobiana, con una mezcla de bacterias aerobias y anaerobias que establecen relaciones sinérgicas. Especies como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* son patógenos de biofilm notorios y se encuentran con frecuencia (13). *P. aeruginosa* es particularmente adepta a la formación de biofilms y produce una serie de factores de virulencia que dañan el

tejido del huésped. A menudo coexisten con anaerobios como *Finegoldia magna* y bacilos gramnegativos de origen entérico. Esta diversidad microbiana permite una división metabólica del trabajo dentro del biofilm, donde los productos de desecho de una especie pueden servir como nutrientes para otra, aumentando la resiliencia general de la comunidad.

La presencia de un biofilm en el lecho de la herida perpetúa un estado de inflamación crónica y no productiva que impide activamente la cicatrización. Las bacterias del biofilm y sus productos (toxinas, LPS) estimulan continuamente a los neutrófilos y macrófagos del huésped para que liberen citoquinas proinflamatorias y proteasas, como las metaloproteinasas de la matriz (MMP) (14). En una herida aguda, estas enzimas son necesarias para desbridar el tejido dañado, pero en la herida crónica, su producción excesiva y sostenida degrada los componentes de la matriz extracelular (como el colágeno) y los factores de crecimiento que son esenciales para la reparación tisular. El biofilm, por tanto, no solo resiste el tratamiento, sino que secuestra activamente la respuesta del huésped para impedir la curación.

Reconocer la presencia de un biofilm es fundamental para el manejo de las úlceras por presión, aunque puede ser un desafío diagnóstico ya que no siempre es visible macroscópicamente. La falta de progreso en la cicatrización a pesar de un cuidado estándar es un fuerte indicador clínico. El manejo eficaz de las heridas con biofilm requiere estrategias que vayan más allá de los antibióticos. El desbridamiento mecánico regular es la intervención más importante para remover físicamente el biofilm y la matriz EPS. El uso de agentes antimicrobianos tópicos con actividad anti-biofilm (como la plata, el yodo o la polihexanida) es también una parte crucial del tratamiento, con el objetivo de prevenir la reforma del biofilm después del desbridamiento (15).

7.4. Infecciones Resistentes y Sepsis de Origen Cutáneo: La Barrera Rota

Una úlcera por presión colonizada por un biofilm no es solo un problema local de cicatrización; es un reservorio peligroso de organismos multirresistentes (OMR) y una puerta de entrada para infecciones sistémicas letales. El ambiente del biofilm, con su alta densidad bacteriana y el estrés selectivo de los tratamientos antimicrobianos intermitentes, es un caldo de cultivo ideal para la selección y la transferencia de genes de resistencia a los antibióticos (16). Especies como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y los *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (ERV) colonizan e infectan frecuentemente las heridas crónicas en entornos

de cuidados a largo plazo y hospitalarios. La presencia de estos OMR en una úlcera complica enormemente las opciones de tratamiento en caso de que la infección se disemine y requiera terapia sistémica.

La barrera epidérmica rota de una herida crónica profunda elimina la principal defensa del cuerpo contra la invasión microbiana. Las bacterias pueden diseminarse desde el lecho de la herida a los tejidos blandos circundantes, causando celulitis, una infección de la dermis y el tejido subcutáneo que se manifiesta como un área de eritema, calor, edema y dolor (17). La celulitis requiere tratamiento antibiótico sistémico inmediato, pero en un paciente paliativo con mala perfusión y un estado inmunitario comprometido, la respuesta puede ser pobre. Si no se controla, la infección puede progresar a fascitis necrotizante o a la formación de abscesos profundos, condiciones que a menudo son fatales en esta población.

El riesgo más grave asociado a una herida infectada es la bacteriemia y la sepsis. Las bacterias pueden invadir los capilares sanguíneos en el tejido de granulación del lecho de la herida, accediendo directamente al torrente sanguíneo (18). La siembra continua de bacterias desde la úlcera puede sobrepasar la capacidad del sistema inmunitario para eliminarlas, llevando a una bacteriemia persistente. La respuesta sistémica del huésped a esta infección, caracterizada por una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, es lo que define a la sepsis. Clínicamente, la sepsis de origen cutáneo puede presentarse con fiebre (o hipotermia), taquicardia, taquipnea y, en casos graves, hipotensión (shock séptico) y disfunción multiorgánica.

En el paciente paliativo, la sepsis originada en una úlcera por presión es un evento pre-terminal común y una causa directa de muerte. El diagnóstico puede ser un desafío, ya que los síntomas clásicos de la sepsis pueden estar enmascarados o ser atípicos en pacientes ancianos o inmunocomprometidos. Un deterioro agudo e inexplicado del estado general, un cambio en el estado mental o una nueva insuficiencia orgánica en un paciente con una úlcera por presión deben levantar una alta sospecha de sepsis (19). El tratamiento es a menudo difícil y puede entrar en conflicto con los objetivos del cuidado paliativo, ya que puede requerir intervenciones agresivas que aumenten la carga de tratamiento sin ofrecer una mejora significativa en la calidad de vida.

En conclusión, el fracaso de la barrera cutánea en el paciente paliativo tiene consecuencias que se extienden mucho más allá de la piel. Las úlceras crónicas se convierten en nichos ecológicos para biofilms polimicrobianos y OMR, que impiden la cicatrización y actúan como focos infecciosos. La diseminación de la infección desde estas heridas puede causar celulitis, bacteriemia y sepsis, precipitando un rápido deterioro clínico. Esto subraya la importancia crítica del cuidado de la piel y la prevención de las úlceras por presión no solo como una medida de confort, sino como una intervención esencial para prevenir complicaciones infecciosas graves y mejorar la seguridad del paciente en el final de la vida.

Referencias

1. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2018 Mar;16(3):143-155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157.

2. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol. 2011 Apr;9(4):244-53. DOI: 10.1038/nrmicro2537.

3. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? Br J Dermatol. 2008 Mar;158(3):442-55. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x.

4. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. Skin Pharmacol Physiol. 2006;19(6):296-302. DOI: 10.1159/000094670.

5. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol. 2013 Dec 15;25(5):370-7. DOI: 10.1016/j.smim.2013.09.005.

6. Cowdell F, Jadotte YT, Ersser SJ, Danby S, Walton S. Hygiene and emollient interventions for maintaining skin integrity in older people in hospital and residential care settings. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 20;1(1):CD011377. DOI: 10.1002/14651858.CD011377.pub2.

7. Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U. Maintaining skin integrity in the aged: a systematic review. Br J Dermatol. 2013 Sep;169(3):528-42. DOI: 10.1111/bjd.12469.

8. Kates A, Larose C, Turchin B, Ho M, Davis K, McGeer A, et al. Risk factors for Staphylococcus aureus colonization of skin in residents of long-term care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 Jun;31(6):629-35. DOI: 10.1086/652521.

9. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010 Mar;89(3):219-29. DOI: 10.1177/0022034509359125.

10. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev. 2001 Apr;14(2):244-69. DOI: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001.

11. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. Curr Opin Infect Dis. 2004 Apr;17(2):91-6. DOI: 10.1097/00001432-200404000-00004.

12. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms made easy. Wounds Int. 2010;1(3):1-6.

13. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. Wound Repair Regen. 2008 Jan-Feb;16(1):37-44. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.

14. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003 Mar;11 Suppl 1:S1-28. DOI: 10.1046/j.1524-475x.11.s2.1.x.

15. International Wound Infection Institute (IWII). Wound infection in clinical practice. Wounds International. 2022.

16. Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. J Wound Care. 2008 Aug;17(8):333-41. DOI: 10.12968/jowc.2008.17.8.30796.

17. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):e10-52. DOI: 10.1093/cid/ciu296.

18. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. Wound Repair Regen. 2001 May-Jun;9(3):178-86. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2001.00178.x.

19. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

CAPÍTULO VIII

Microbioma urogenital y su rol en infecciones recurrentes y calidad de vida

CAPÍTULO VIII

8.1. El Ecosistema Urogenital en la Homeostasis: Dominancia de Lactobacillus *y Barrera Mucosal*

El tracto urogenital femenino, lejos de ser un ambiente estéril, alberga un ecosistema microbiano complejo cuya composición es un determinante crítico de la salud y la enfermedad. En mujeres sanas en edad reproductiva, el microbioma vaginal se caracteriza por una baja diversidad y una marcada dominancia de una o más especies del género *Lactobacillus* (1). Esta dominancia no es casual; es el resultado de una coevolución mutualista entre el huésped y estos comensales beneficiosos. Los lactobacilos metabolizan el glucógeno, cuya producción en el epitelio vaginal es estimulada por los estrógenos, para generar grandes cantidades de ácido láctico. Este proceso es el principal responsable de mantener el pH vaginal en un rango ácido (entre 3.5 y 4.5), creando una potente barrera fisicoquímica que inhibe el crecimiento de la mayoría de los patógenos oportunistas (2).

Además de la acidificación, los lactobacilos emplean una estrategia de defensa multifacética. Producen peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y bacteriocinas, que son péptidos con actividad antimicrobiana directa contra bacterias competidoras. También compiten por los sitios de adhesión en las células epiteliales vaginales, impidiendo físicamente que los patógenos se establezcan (3). Esta comunidad dominada por *Lactobacillus* no solo protege contra las infecciones locales, sino que también modula la respuesta inmunitaria de la mucosa, promoviendo un estado de tolerancia que previene la inflamación crónica. La integridad de la barrera epitelial vaginal depende de este microambiente saludable, que es crucial para prevenir la ascensión de microorganismos hacia el tracto urinario superior.

El concepto del microbioma urinario, o urobioma, es más reciente. Durante décadas, se asumió que la orina en una vejiga sana era estéril, pero las técnicas de cultivo expandido y la secuenciación de nueva generación han demostrado la presencia de comunidades bacterianas de baja biomasa, incluso en individuos asintomáticos (4). En mujeres sanas, el urobioma a menudo refleja la composición del microbioma vaginal, con una presencia significativa de *Lactobacillus*, junto con otros géneros como *Gardnerella*, *Corynebacterium* y *Streptococcus*. Se postula que un urobioma saludable, similar al vaginal, contribuye a la homeostasis del tracto

urinario al ocupar nichos ecológicos y modular la respuesta del urotelio, dificultando la colonización por uropatógenos.

La barrera urotelial, que recubre el interior de la vejiga, es la principal defensa física contra la infección urinaria. Está cubierta por una capa de glicosaminoglicanos (GAG) que repele la adhesión bacteriana (5). La evidencia emergente sugiere que la salud de esta barrera y la respuesta inmunitaria del urotelio son influenciadas por el urobioma residente. Un ecosistema urinario saludable puede reforzar la barrera y calibrar la respuesta inmunitaria innata para que sea efectiva pero no excesiva. La pérdida de comensales protectores, como *Lactobacillus*, en la vejiga podría, por tanto, comprometer la integridad de la barrera GAG y aumentar la susceptibilidad a la colonización e invasión por parte de uropatógenos como *Escherichia coli*.

En resumen, la homeostasis urogenital depende de un ecosistema microbiano protector, orquestado principalmente por la dominancia de *Lactobacillus* en la vagina y, potencialmente, en la vejiga. Estos simbiontes crean una barrera antimicrobiana robusta a través de la producción de ácido láctico, la exclusión competitiva y la modulación inmunológica. Este estado de eubiosis es fundamental para prevenir las infecciones y mantener la salud de la mucosa. En el paciente paliativo, los múltiples factores que socavan la dominancia de *Lactobacillus* conducen a la desintegración de esta defensa natural, abriendo la puerta a infecciones recurrentes y a una carga significativa de síntomas.

8.2. Disbiosis Urogenital en Pacientes Paliativas: Impacto de la Senescencia y Factores Iatrogénicos

La disbiosis urogenital en la paciente paliativa es un estado de desequilibrio profundo, impulsado principalmente por los cambios fisiológicos de la senescencia y agravado por factores iatrogénicos. El factor intrínseco más importante es la deficiencia de estrógenos que acompaña a la menopausia, la cual se acentúa con la edad y la enfermedad crónica. La pérdida de estimulación estrogénica conduce a la atrofia del epitelio vaginal, que se vuelve más delgado, frágil y, críticamente, produce mucho menos glucógeno (6). Esta depleción de glucógeno elimina el sustrato principal para los lactobacilos. Como resultado, sus poblaciones disminuyen drásticamente, el pH vaginal aumenta a valores neutros o alcalinos (pH > 5.0), y la barrera ácida protectora se desintegra.

Este cambio hormonal crea un vacío ecológico que es rápidamente ocupado por una comunidad microbiana mucho más diversa y polimicrobiana, a menudo de origen fecal y cutáneo. El perfil microbiano resultante se asemeja al de la vaginosis bacteriana (VB), con un aumento de bacterias anaerobias como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* y *Prevotella* (7). Este nuevo ecosistema no solo es menos protector, sino que es activamente proinflamatorio, contribuyendo a los síntomas de la vaginitis atrófica. Esta disbiosis vaginal tiene consecuencias directas para la salud del tracto urinario, ya que estos mismos anaerobios pueden colonizar el área periuretral y la vejiga, aumentando el riesgo de infecciones del tracto urinario (ITU).

Los factores iatrogénicos exacerban drásticamente esta vulnerabilidad. El uso recurrente de antibióticos de amplio espectro, una práctica común en pacientes paliativos para tratar infecciones respiratorias o de otro tipo, tiene efectos devastadores sobre el microbioma urogenital. Los antibióticos no solo eliminan a los patógenos diana, sino que también diezman las poblaciones residuales de lactobacilos protectores, acelerando la disbiosis (8). Este efecto de "daño colateral" crea un ciclo vicioso: un tratamiento antibiótico para una ITU puede erradicar temporalmente al uropatógeno, pero al dañar aún más el microbioma protector, aumenta la susceptibilidad a una futura recurrencia poco después de suspender el tratamiento.

La inmovilidad y la incontinencia son otros factores de riesgo críticos. La dificultad para mantener una higiene perineal adecuada en pacientes encamados, junto con la exposición crónica a la humedad de la orina o las heces, macera la piel y altera el microambiente local. Esto facilita la contaminación del introito vaginal y el meato uretral con uropatógenos de origen intestinal, principalmente *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae* (9). La presencia de un catéter urinario permanente, aunque a menudo necesario para el manejo de la retención o la incontinencia, representa el factor de riesgo más importante para la disbiosis del tracto urinario y el desarrollo de infecciones complicadas, como se discutirá a continuación.

En consecuencia, la disbiosis urogenital en la paciente paliativa es un síndrome multifactorial. Se inicia con la pérdida de la protección mediada por *Lactobacillus* debido a la senescencia hormonal y es amplificada por los tratamientos antibióticos, la higiene comprometida y la instrumentación del tracto urinario. El resultado es un cambio ecológico fundamental de una

comunidad protectora a una comunidad polimicrobiana y patógena. Este ecosistema alterado no solo es incapaz de prevenir las infecciones, sino que se convierte en la fuente misma de las ITU recurrentes y de los síntomas locales que merman la calidad de vida.

8.3. Fisiopatología de las Infecciones Urinarias Recurrentes y Asociadas a Catéter (CAUTI)

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las complicaciones infecciosas más prevalentes en pacientes paliativos, y su recurrencia es una fuente importante de morbilidad. La fisiopatología de estas infecciones recurrentes está íntimamente ligada a la disbiosis urogenital. Con la pérdida de la barrera ácida vaginal, los uropatógenos de origen intestinal, como *E. coli* uropatogénica (UPEC), pueden colonizar eficientemente el introito vaginal y el área periuretral (10). Desde este reservorio, las bacterias ascienden por la uretra, que es más corta en las mujeres, hasta la vejiga. Una vez en la vejiga, UPEC utiliza estructuras especializadas, como las fimbrias tipo 1, para adherirse firmemente a las células uroteliales, un paso crítico para evitar ser eliminado por el flujo de orina.

En el contexto de la recurrencia, UPEC ha desarrollado estrategias sofisticadas para evadir la respuesta inmunitaria del huésped y los antibióticos. Tras la adhesión, puede invadir las células uroteliales superficiales y replicarse rápidamente en su interior, formando "comunidades bacterianas intracelulares" (IBC, por sus siglas en inglés) (11). Estas IBCs actúan como un santuario, protegiendo a las bacterias de los antibióticos en la orina y de las células inmunitarias. Eventualmente, las bacterias pueden emerger de estas células y volver a infectar el tracto urinario o pueden migrar a capas más profundas del urotelio para establecer reservorios quiescentes. Estos reservorios latentes pueden persistir durante meses y reactivarse periódicamente, causando episodios recurrentes de ITU, a menudo desencadenados por factores como el estrés o cambios hormonales.

La introducción de un catéter urinario altera radicalmente la ecología y las defensas del tracto urinario, siendo el principal factor de riesgo para las ITU nosocomiales (CAUTI). El catéter actúa como un puente directo para la entrada de microorganismos desde el exterior hacia la vejiga, eludiendo las defensas uretrales (12). Más importante aún, la superficie del catéter, tanto interna como externa, es un sustrato ideal para la formación de biofilms. Prácticamente todos los catéteres permanentes se colonizan con un biofilm bacteriano en un plazo de 2 a 4 semanas. Este biofilm, a menudo polimicrobiano, se forma cuando las bacterias se adhieren a

la superficie del catéter y comienzan a producir una matriz de exopolisacáridos que las encapsula (13).

El biofilm es el factor clave en la patogénesis de las CAUTI. La matriz del biofilm protege a las bacterias de la acción de los antibióticos y de la respuesta inmunitaria del huésped, haciendo que la infección sea extremadamente difícil de erradicar sin retirar el catéter (14). Además, el biofilm actúa como un reservorio continuo desde el cual las bacterias planctónicas pueden desprenderse y causar bacteriuria e infección sintomática. La composición del biofilm de los catéteres es a menudo compleja, incluyendo no solo a *E. coli*, sino también a *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y levaduras como *Candida*. Algunas de estas bacterias, como *Proteus mirabilis*, producen la enzima ureasa, que alcaliniza la orina y promueve la formación de cristales, pudiendo llevar a la incrustación y obstrucción del catéter.

Por lo tanto, las ITU recurrentes y las CAUTI en la población paliativa son fundamentalmente enfermedades de la disbiosis y el biofilm. La recurrencia es impulsada por la capacidad de los uropatógenos para establecer reservorios latentes en un tracto urinario cuyas defensas microbianas han sido diezmadas. Las CAUTI son una consecuencia casi inevitable de la instrumentación a largo plazo, donde el catéter se convierte en un nicho para una comunidad de biofilm resistente al tratamiento. El manejo y la prevención de estas infecciones requieren, por tanto, un enfoque que considere no solo la erradicación del patógeno agudo, sino también estrategias para restaurar el microbioma protector y para prevenir o desorganizar la formación de biofilms.

Tabla 8.1: Comparación del Microbioma Urogenital en Eubiosis vs. Disbiosis.

Característica	Eubiosis (estado saludable)	Disbiosis (estado paliativo/senescente)
Géneros dominantes	*Lactobacillus spp.* (*L. crispatus*, *L. iners*)	Polimicrobiana (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *E. coli*)
pH vaginal	Ácido (3.5 – 4.5)	Neutro o alcalino (> 5.0)
Metabolitos clave	Ácido láctico, H_2O_2, bacteriocinas	Aminas, enzimas proteolíticas

Característica	Eubiosis (estado saludable)	Disbiosis (estado paliativo/senescente)
Función de barrera	Robusta: barrera ácida y biológica intacta	Comprometida: pérdida de la barrera ácida, inflamación
Resultado clínico	Homeostasis, protección contra infecciones	Vaginitis, infecciones urinarias recurrentes, mal olor

La comparación entre eubiosis y disbiosis en el microbioma urogenital, sintetizada en la Tabla 8.1, evidencia la profunda influencia de la ecología vaginal en la salud de la mujer. Mientras que el predominio de *Lactobacillus* mantiene un pH ácido, metabolitos antimicrobianos y una barrera funcional que protege contra infecciones, la pérdida de este equilibrio favorece la colonización por especies oportunistas y el aumento del pH, condiciones que debilitan la defensa mucosa e incrementan la vulnerabilidad clínica. Este tránsito desde un estado de homeostasis hacia un ecosistema polimicrobiano y proinflamatorio no solo se refleja en síntomas locales, sino también en un mayor riesgo de complicaciones ginecológicas y urinarias, especialmente en pacientes en estado paliativo o senescente. En consecuencia, preservar la eubiosis vaginal constituye una estrategia esencial de prevención y cuidado integral en salud femenina.

8.4. Impacto en la Calidad de Vida: Vaginitis, Prurito y Dignidad del Paciente

Más allá del riesgo de infecciones sistémicas, la disbiosis urogenital tiene un impacto directo, profundo y a menudo subestimado en la calidad de vida diaria y la dignidad del paciente paliativo. Los síntomas locales resultantes de la atrofia vaginal y el cambio microbiano pueden ser extremadamente angustiantes y persistentes. La vaginitis atrófica, impulsada por la deficiencia de estrógenos y la disbiosis, causa sequedad, ardor y dispareunia (dolor durante las relaciones sexuales), lo que puede afectar la intimidad y la autoimagen (15). La inflamación asociada a un ecosistema similar a la vaginosis bacteriana puede exacerbar estos síntomas, añadiendo una secreción anormal y maloliente que es una fuente de gran vergüenza y malestar.

El prurito (picor) vulvovaginal es otro síntoma común y muy molesto. Puede ser causado por múltiples factores que coexisten en esta población, incluyendo la sequedad de la atrofia, la

irritación por la incontinencia urinaria (dermatitis asociada a la incontinencia) y las infecciones oportunistas como la candidiasis vulvovaginal (16). El rascado crónico en respuesta al prurito puede causar excoriaciones y lesiones en la piel, lo que aumenta aún más el riesgo de infecciones bacterianas secundarias. El manejo eficaz del prurito requiere una evaluación cuidadosa para identificar la causa subyacente, ya que un tratamiento empírico, por ejemplo con antifúngicos, puede ser ineficaz si la causa principal es la atrofia o la irritación química.

El mal olor perineal, a menudo asociado a la secreción vaginal de la disbiosis anaeróbica o a la incontinencia, es uno de los síntomas que más afectan la dignidad del paciente. Las aminas volátiles producidas por las bacterias anaerobias en la vaginosis bacteriana son las responsables del característico olor a "pescado". Este síntoma puede llevar al paciente a sentirse sucio, avergonzado y socialmente aislado, evitando la cercanía con familiares y cuidadores (17). El impacto en la salud mental y la percepción de la propia dignidad puede ser devastador, contribuyendo al retraimiento y a la depresión. Un manejo proactivo que incluya una higiene cuidadosa y tratamientos para restaurar el pH vaginal puede aliviar significativamente este síntoma.

Estos síntomas urogenitales a menudo no son reportados espontáneamente por los pacientes, ya sea por vergüenza, porque asumen que son una parte inevitable del envejecimiento o la enfermedad, o porque se priorizan otros síntomas como el dolor o la disnea en la consulta clínica. Esto puede llevar a un subdiagnóstico y a un manejo inadecuado, dejando al paciente con una carga de sufrimiento innecesaria. Es imperativo que los equipos de cuidados paliativos pregunten activamente sobre la salud urogenital y los síntomas locales, validando la experiencia del paciente y reconociendo el profundo impacto que estos problemas tienen en el confort general (18).

En conclusión, la disbiosis urogenital en el final de la vida es una fuente importante de sufrimiento físico y psicosocial. Los síntomas de vaginitis, prurito, sequedad y mal olor no son triviales; son manifestaciones de una disfunción ecológica que compromete la comodidad, la dignidad y la calidad de vida. Un enfoque paliativo integral debe incluir la evaluación y el manejo de estos síntomas como un componente esencial del cuidado. Las intervenciones dirigidas a aliviar la sequedad, restaurar el pH vaginal y manejar la incontinencia pueden proporcionar un alivio significativo, mejorando el bienestar del paciente en una dimensión profundamente personal y a menudo ignorada.

Referencias

1. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.

2. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. PLoS One. 2013 Nov 6;8(11):e80074. DOI: 10.1371/journal.pone.0080074.

3. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents to prevent and treat bacterial vaginosis. Front Physiol. 2015 May 26;6:161. DOI: 10.3389/fphys.2015.00161.

4. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Brubaker L, Khasriya R, Mistry K, et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. J Clin Microbiol. 2012 Apr;50(4):1376-83. DOI: 10.1128/JCM.05852-11.

5. Janssen DA, Hvid M, Hvas CL, Dahlerup JF, Christensen B. The role of the urothelium in the pathogenesis of urinary tract infection. Int Urogynecol J. 2015 Nov;26(11):1591-6. DOI: 10.1007/s00192-015-2679-2.

6. García-Closas R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M. Menopausal hormone therapy and bladder cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 May;16(5):856-61. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0967.

7. Ceccarani C, Foschi C, Parolin C, D'Antuono A, Gaspari V, Laghi L, et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital prolapse. Sci Rep. 2019 Sep 24;9(1):13730. DOI: 10.1038/s41598-019-50225-8.

8. Malik S, V-K V, Sritharan V, Le T. Effect of antibiotics on the vaginal microbiome and its therapeutic implications. Front Microbiol. 2021 Jul 26;12:650212. DOI: 10.3389/fmicb.2021.650212.

9. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015 May;13(5):269-84. DOI: 10.1038/nrmicro3432.

10. Stapleton AE. The vaginal microbiota and urinary tract infection. Microbiol Spectr. 2016 Dec;4(6). DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.

11. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial community patterns in a mouse model of urinary tract infection. J Infect Dis. 2003 Jun 1;187(11):1731-9. DOI: 10.1086/375239.

12. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2001 Apr;17(4):299-303. DOI: 10.1016/s0924-8579(01)00295-9.

13. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. Am J Infect Control. 2004 Jun;32(4):177-83. DOI: 10.1016/j.ajic.2003.08.005.

14. Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W, Wullt B, et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. World J Urol. 2012 Feb;30(1):51-7. DOI: 10.1007/s00345-011-0689-0.

15. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause. 2014 Oct;21(10):1063-8. DOI: 10.1097/GME.0000000000000329.

16. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet. 2007 Jun 9;369(9577):1961-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.

17. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis. 2006 Jun 1;193(11):1478-86. DOI: 10.1086/503780.

18. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. J Sex Med. 2009 Aug;6(8):2133-42. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01335.x.

CAPÍTULO IX

Impacto de fármacos paliativos (opioides, antibióticos, corticoides, inmunoterapia)

CAPÍTULO IX

9.1. El Farmacomicrobioma: Interacciones Bidireccionales entre Fármacos y Microbios

El concepto de "farmacomicrobioma" ha surgido como un campo de estudio fundamental para comprender la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Este término describe la compleja interacción bidireccional entre la microbiota intestinal y los fármacos administrados, reconociendo que los microbios no son espectadores pasivos del tratamiento farmacológico, sino participantes activos que pueden modificar la eficacia, biodisponibilidad y toxicidad de una molécula (1). Se estima que la microbiota intestinal posee un repertorio de genes metabólicos (el microbioma) que es órdenes de magnitud mayor que el del genoma humano, confiriéndole una capacidad enzimática extraordinaria. Esta vasta maquinaria metabólica puede realizar transformaciones químicas en los fármacos que el hígado humano no puede, un proceso conocido como metabolismo xenobiótico microbiano. La comprensión de estas interacciones es especialmente crítica en el paciente paliativo, caracterizado por la polifarmacia y una microbiota a menudo ya comprometida.

La primera dirección de esta interacción es el efecto de la microbiota sobre los fármacos. Las enzimas microbianas pueden metabolizar los medicamentos a través de una variedad de reacciones, incluyendo la reducción, la hidrólisis y la desconjugación. Un ejemplo clásico es la activación de la sulfasalazina, un profármaco utilizado en la enfermedad inflamatoria intestinal, que requiere de la enzima azoreductasa producida por bacterias colónicas para liberar su componente activo, la mesalazina (2). Inversamente, la microbiota puede inactivar fármacos, como en el caso de la digoxina, un glucósido cardíaco que puede ser reducido a un metabolito inactivo por *Eggerthella lenta*, lo que lleva a una pérdida de eficacia en los pacientes colonizados por esta bacteria. La desconjugación de metabolitos de fármacos excretados por la bilis, como los de algunos quimioterápicos, puede llevar a su reactivación en el intestino, aumentando la toxicidad local y sistémica.

La segunda dirección, de igual o mayor importancia en el contexto paliativo, es el efecto de los fármacos sobre la composición y función de la microbiota. Más allá de los antibióticos, se ha demostrado que una gran proporción de los medicamentos no antimicrobianos de uso común ejercen una actividad inhibidora directa sobre el crecimiento de múltiples especies bacterianas intestinales (3). Fármacos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), la metformina,

los antipsicóticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden alterar significativamente la diversidad y la estructura de la comunidad microbiana. Estos efectos, a menudo pasados por alto, pueden inducir una disbiosis iatrogénica que contribuye a la carga de síntomas del paciente y modifica la respuesta a otros tratamientos concomitantes.

Esta interacción bidireccional crea un sistema dinámico y complejo. El estado basal de la microbiota de un individuo puede determinar cómo metaboliza un fármaco, mientras que el propio fármaco, a su vez, remodela la microbiota. Esta remodelación puede alterar el metabolismo de otros medicamentos administrados simultáneamente, creando cascadas de interacciones fármaco-microbiota-fármaco. En el paciente paliativo, que a menudo recibe más de diez medicamentos diferentes, estas interacciones se magnifican (4). La disbiosis subyacente causada por la enfermedad, la desnutrición y la edad puede alterar el perfil metabólico del farmacomicrobioma, llevando a respuestas terapéuticas impredecibles y a un mayor riesgo de efectos adversos, un desafío clínico de primer orden.

En definitiva, el paradigma del farmacomicrobioma obliga a reconsiderar la farmacoterapia en cuidados paliativos. Ya no se puede ver al paciente como un sistema estéril, sino como un superorganismo en el que el metabolismo microbiano es un componente integral de la farmacocinética y la farmacodinamia. La disbiosis inducida por fármacos no es un mero efecto secundario, sino un mecanismo que puede influir en la trayectoria de la enfermedad y en la eficacia de las intervenciones paliativas. Las siguientes secciones de este capítulo desglosarán cómo clases de fármacos específicas y de uso extendido en esta población ejercen sus efectos sobre este ecosistema vital.

9.2. Opioides: Más Allá del Estreñimiento - Disbiosis, Permeabilidad y Tolerancia

Los opioides son la piedra angular del tratamiento del dolor moderado a severo en cuidados paliativos, proporcionando un alivio esencial para millones de pacientes. Sin embargo, sus beneficios están inextricablemente ligados a una serie de efectos adversos, siendo el más conocido la constipación inducida por opioides. Este efecto es el resultado de la unión de los opioides a los receptores μ-opioides en el sistema nervioso entérico, lo que inhibe la peristalsis y aumenta el tiempo de tránsito colónico (5). Este estancamiento del contenido intestinal tiene consecuencias directas sobre el microbioma, ya que altera el microambiente luminal, promoviendo el sobrecrecimiento de bacterias anaerobias y proinflamatorias, mientras que

reduce la abundancia de comensales beneficiosos. Este es el primer paso hacia una disbiosis inducida por opioides.

El impacto de los opioides en el intestino va más allá de la hipomotilidad. Investigaciones recientes han demostrado que los opioides, particularmente la morfina, pueden aumentar directamente la permeabilidad de la barrera intestinal (6). Este efecto parece estar mediado, en parte, por la activación de los receptores tipo Toll 4 (TLR4) en las células epiteliales intestinales, lo que desencadena una respuesta inflamatoria local que desorganiza las uniones estrechas. El resultado es un "intestino permeable" que permite la translocación de componentes bacterianos, como el lipopolisacárido (LPS), desde la luz intestinal hacia la circulación. Esta endotoxemia metabólica de bajo grado inducida por los opioides contribuye a un estado de inflamación sistémica crónica, exacerbando la carga inflamatoria ya presente en el paciente terminal.

Esta inflamación de origen intestinal, impulsada por los opioides, tiene implicaciones directas en la eficacia de la propia analgesia. Se ha demostrado que la inflamación sistémica y la neuroinflamación, activadas por la translocación de LPS, son mecanismos clave en el desarrollo de la tolerancia a los opioides y la hiperalgesia inducida por opioides (7). La tolerancia es la necesidad de dosis crecientes para lograr el mismo efecto analgésico, mientras que la hiperalgesia es un estado paradójico de aumento de la sensibilidad al dolor. La activación de la microglía en la médula espinal y el cerebro por el LPS circulante contribuye a estos fenómenos. De esta manera, los opioides crean un círculo vicioso: inducen una disbiosis y una permeabilidad intestinal que, a su vez, impulsan una inflamación que reduce su propia eficacia analgésica.

El microbioma también puede metabolizar directamente los opioides, afectando su farmacocinética. Por ejemplo, la morfina se metaboliza en el hígado a morfina-3-glucurónido (M3G) y morfina-6-glucurónido (M6G), que se excretan en la bilis. En el intestino, las bacterias que expresan la enzima β-glucuronidasa pueden desconjugar estos metabolitos, liberando de nuevo la morfina activa, que puede ser reabsorbida a través de la circulación enterohepática (8). La variabilidad en la actividad de la β-glucuronidasa entre los microbiomas de diferentes individuos podría contribuir a las diferencias interpersonales en la biodisponibilidad y la duración del efecto de la morfina. La disbiosis podría, por tanto, alterar este proceso, llevando a una respuesta analgésica impredecible.

En conclusión, el impacto de los opioides en el microbioma es un ejemplo paradigmático de las interacciones fármaco-microbiota con profundas consecuencias clínicas. No solo causan constipación, sino que promueven activamente una disbiosis proinflamatoria, aumentan la permeabilidad intestinal y contribuyen a la inflamación sistémica. Esta inflamación, a su vez, socava la eficacia analgésica al promover la tolerancia y la hiperalgesia. Este conocimiento abre nuevas vías terapéuticas potenciales: las intervenciones dirigidas a mitigar la disbiosis inducida por opioides, como el uso de probióticos específicos o la modulación de la dieta, podrían no solo aliviar los síntomas gastrointestinales, sino también mejorar la estabilidad y la eficacia del control del dolor en pacientes paliativos.

9.3. Daño Colateral de Antibióticos y Corticoides en el Ecosistema Microbiano

Los antibióticos y los corticoides son dos de las clases de fármacos más utilizadas en pacientes en fase terminal para el tratamiento de infecciones y el control de síntomas inflamatorios como el dolor y la disnea. Aunque a menudo son indispensables, su uso conlleva un "daño colateral" significativo para el ecosistema microbiano, con consecuencias que pueden agravar la fragilidad del paciente. Los antibióticos de amplio espectro, por su propia naturaleza, no discriminan entre patógenos y comensales. Un solo ciclo de tratamiento puede reducir drásticamente la diversidad del microbioma intestinal, un efecto que puede persistir durante meses o incluso años (9). Esta pérdida de diversidad y la depleción de taxones clave, como las bacterias productoras de butirato, comprometen la resiliencia del ecosistema, haciéndolo más susceptible a la invasión y el sobrecrecimiento de patógenos.

La complicación más temida de la disbiosis inducida por antibióticos es la infección por *Clostridioides difficile* (ICD). *C. difficile* es una bacteria anaerobia formadora de esporas que puede ser un comensal asintomático en el intestino. Sin embargo, cuando los antibióticos eliminan a la microbiota competidora, las esporas de *C. difficile* pueden germinar y la bacteria puede proliferar sin control, produciendo toxinas que causan una colitis pseudomembranosa grave, con diarrea severa, deshidratación y riesgo de megacolon tóxico (10). Los pacientes paliativos, por su edad avanzada, su estado inmunitario y sus hospitalizaciones frecuentes, presentan el máximo riesgo de desarrollar ICD, una complicación que conlleva una alta morbilidad y mortalidad y que deteriora profundamente la calidad de vida en la etapa final.

Los corticoides, como la prednisona o la dexametasona, ejercen sus efectos antiinflamatorios y paliativos a través de una potente inmunosupresión. Si bien esto es beneficioso para el control de los síntomas, también debilita la vigilancia inmunitaria en las barreras mucosas, incluyendo el intestino y la cavidad oral (11). Esta inmunosupresión altera el equilibrio huésped-microbiota, permitiendo el sobrecrecimiento de microorganismos que normalmente son mantenidos a raya. En el intestino, los corticoides pueden exacerbar la disbiosis al favorecer a ciertos patobiontes y al comprometer la función de las células inmunitarias de la mucosa que ayudan a esculpir la comunidad microbiana. La combinación de antibióticos y corticoides, una práctica común en el manejo de exacerbaciones de EPOC o en el tratamiento de infecciones en pacientes oncológicos, es particularmente perjudicial para el microbioma.

En la cavidad oral y el tracto gastrointestinal superior, el uso de corticoides (especialmente los inhalados sin una higiene bucal adecuada) es un factor de riesgo principal para el desarrollo de candidiasis orofaríngea y esofágica. Al suprimir la respuesta inmunitaria local mediada por los linfocitos Th17, los corticoides permiten que *Candida albicans* pase de su forma comensal a su forma invasiva filamentosa, causando las lesiones sintomáticas del muguet (12). Esta complicación no solo es dolorosa y dificulta la ingesta, sino que también puede ser un foco para una candidiasis sistémica en pacientes profundamente inmunocomprometidos. Por lo tanto, el uso de estos fármacos esenciales requiere una conciencia constante de su impacto en el microbioma y la implementación de estrategias preventivas, como la profilaxis probiótica o una meticulosa higiene oral.

9.4. El Microbioma como Modulador de la Respuesta a la Inmunoterapia y Quimioterapia

La llegada de la inmunoterapia, en particular los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) como los anticuerpos anti-PD-1 y anti-CTLA-4, ha revolucionado el tratamiento de muchos cánceres avanzados, y su uso en el ámbito paliativo está en aumento. Sin embargo, la respuesta a los ICI es muy variable, y una proporción significativa de pacientes no obtiene beneficio. La investigación pionera de la última década ha identificado al microbioma intestinal como un factor crítico que modula la eficacia de estos fármacos (13). Se ha demostrado que los pacientes que responden a la inmunoterapia a menudo albergan una mayor diversidad en su microbiota intestinal y una mayor abundancia de ciertas especies bacterianas beneficiosas, como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum* y *Faecalibacterium prausnitzii* (14).

El mecanismo subyacente a esta modulación implica la adyuvancia inmunológica proporcionada por el microbioma. Ciertas bacterias comensales potencian la inmunidad antitumoral sistémica al mejorar la función de las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, y al promover la maduración y el tráfico de linfocitos T efectores hacia el microambiente tumoral (15). En esencia, una microbiota "favorable" mantiene al sistema inmunitario en un estado de mayor alerta, lo que permite que los ICI "liberen los frenos" de una respuesta antitumoral preexistente y más robusta. Por el contrario, la disbiosis, especialmente la inducida por el uso de antibióticos justo antes o durante el tratamiento con ICI, se ha asociado consistentemente con una peor respuesta y una menor supervivencia en pacientes con melanoma, cáncer de pulmón y otros tumores.

El microbioma no solo influye en la eficacia, sino también en la toxicidad de la inmunoterapia. Los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAEs), como la colitis, la dermatitis y la hipofisitis, son comunes con los ICI. La composición del microbioma se ha correlacionado con el riesgo de desarrollar estas toxicidades. Por ejemplo, una mayor abundancia de bacterias del género *Bacteroides* se ha asociado con un menor riesgo de colitis inducida por anti-CTLA-4, posiblemente debido a sus efectos inmunomoduladores (16). Esto sugiere que la modulación del microbioma podría ser una estrategia no solo para mejorar la respuesta al tratamiento, sino también para mitigar sus efectos secundarios, un objetivo de suma importancia en cuidados paliativos.

La quimioterapia convencional también interactúa extensamente con el microbioma. La toxicidad gastrointestinal de muchos agentes quimioterápicos, como la mucositis y la diarrea, es causada en parte por el daño a la barrera intestinal y la disbiosis resultante (17). La microbiota alterada y la translocación de LPS exacerban la inflamación local y sistémica, empeorando los síntomas. Además, la eficacia de ciertos quimioterápicos, como la ciclofosfamida, ha demostrado ser dependiente de la microbiota. Estas bacterias parecen potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral inducida por la quimioterapia, un fenómeno conocido como "muerte celular inmunogénica". La disbiosis puede, por tanto, comprometer la eficacia de estos tratamientos.

En resumen, el microbioma intestinal ha surgido como un biomarcador predictivo y un objetivo terapéutico potencial en la oncología paliativa. La composición de la microbiota de un paciente puede influir decisivamente en si responderá o no a la inmunoterapia y en el grado de toxicidad

que experimentará con los tratamientos contra el cáncer. La preservación de una microbiota diversa y saludable, evitando el uso innecesario de antibióticos y promoviendo una dieta rica en fibra, se está convirtiendo en una consideración clínica esencial. Para el paciente paliativo con cáncer, la salud de su ecosistema intestinal puede ser un factor determinante en el éxito de las terapias dirigidas a controlar la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

Tabla 9: Impacto de las Principales Clases de Fármacos Paliativos en el Microbioma Intestinal.

Clase de fármaco	Mecanismo de interacción con la microbiota	Cambios microbianos característicos	Consecuencia clínica relevante
Opioides (ej. morfina)	Reducción de la motilidad, aumento de la permeabilidad intestinal, activación de TLR4.	Disminución de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; aumento de *Proteobacteria*.	Disbiosis, inflamación sistémica, tolerancia analgésica.
Antibióticos (ej. ciprofloxacino)	Eliminación directa de bacterias comensales y patógenas.	Pérdida masiva de diversidad; depleción de anaerobios productores de butirato.	Riesgo elevado de infección por *Clostridioides difficile*.
Corticoides (ej. dexametasona)	Inmunosupresión de la mucosa y alteración de la vigilancia inmunitaria.	Sobrecrecimiento de patobiontes y hongos (ej. *Candida*).	Aumento del riesgo de candidiasis e infecciones oportunistas.
Inhibidores de puntos de control (ej. pembrolizumab)	Eficacia y toxicidad moduladas por la composición de la microbiota (inmunoadyuvancia).	Respuesta favorable asociada a *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*.	Variabilidad en la respuesta antitumoral y en el riesgo de colitis.

En definitiva, la interacción entre el microbioma intestinal y las terapias oncológicas en cuidados paliativos revela un escenario dinámico en el que la biología microbiana no es un simple espectador, sino un verdadero modulador del destino terapéutico. La evidencia acumulada sitúa a la microbiota como un puente entre eficacia, toxicidad y calidad de vida, abriendo un horizonte clínico en el que preservar o incluso modular este ecosistema podría convertirse en una herramienta terapéutica complementaria de enorme valor. Más allá de la acción directa de los fármacos, es el diálogo constante entre huésped, microbioma e intervenciones médicas lo que parece definir el éxito o fracaso de las estrategias paliativas modernas. Reconocer esta interdependencia no solo enriquece la práctica clínica, sino que invita a una visión más integral del paciente oncológico, donde la salud del microbioma emerge como un aliado esencial en la búsqueda de terapias más efectivas y humanizadas.

Referencias

1. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human gut microbiome drug metabolism. Nature. 2019 Jun;570(7762):462-467. DOI: 10.1038/s41586-019-1291-3.

2. Gubbins PO, Gurley BJ. Understanding the drug-metabolizing capacity of the human intestinal microbiota. J Clin Pharmacol. 2014 Jan;54(1):1-13. DOI: 10.1002/jcph.206.

3. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on the gut microbiome. Nature. 2018 Mar 29;555(7698):623-628. DOI: 10.1038/nature25979.

4. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and function of the gut microbiota. Nat Commun. 2020 Jan 17;11(1):362. DOI: 10.1038/s41467-019-14177-z.

5. Farmer AD, Gallagher J, O'Doherty C, O'Mahony L, Quigley EMM. The effects of opioid-induced constipation on the colonic microbiota and the gut-brain axis. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Mar;49(5):526-537. DOI: 10.1111/apt.15110.

6. Meng J, Banerjee S, Li D, Sindberg G, Wang F, Roy S. Morphine induces bacterial translocation from the gut by both transcellular and paracellular mechanisms. PLoS One. 2015 Mar 23;10(3):e0119404. DOI: 10.1371/journal.pone.0119404.

7. Wang X, Loram LC, Ramos K, de Jesus A, Thomas J, Cheng K, et al. Morphine activates neuroinflammation and induces hyperalgesia via TLR4. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jun 19;109(25):10092-7. DOI: 10.1073/pnas.1200230109.

8. Roberts A, Chaytor JP, Stanley PD. The activities of gut bacterial β-glucuronidase and β-glucosidase. J Med Microbiol. 1996 Jul;45(1):47-52. DOI: 10.1099/00222615-45-1-47.

9. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol. 2008 Nov 18;6(11):e280. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060280.

10. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2442-9. DOI: 10.1056/NEJMoa051639.

11. Verdejo C, de la Fuente H, Hernando-Harder A, Illanes-Frutos C, Monleón I. The role of glucocorticoids in the regulation of the gut microbiota. Front Microbiol. 2019 Aug 20;10:1903. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01903.

12. Gaffen SL, Moutsopoulos NM. Regulation of host-fungal interactions at mucosal surfaces. Mucosal Immunol. 2020 Jan;13(1):1-9. DOI: 10.1038/s41385-019-0216-9.

13. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018 Jan 5;359(6371):91-97. DOI: 10.1126/science.aan3706.

14. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. DOI: 10.1126/science.aan4236.

15. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018 Jan 5;359(6371):104-108. DOI: 10.1126/science.aao3290.

16. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khan S, Vanamala N, Rizzuto G, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. Nat Commun. 2016 Feb 9;7:10391. DOI: 10.1038/ncomms10391.

17. Van Vliet MJ, Harmsen HJM, de Bont ESJM, Tissing WJE. The role of the gut microbiota in the development and sequel of chemotherapy-induced mucositis. Support Care Cancer. 2010 Sep;18(9):1177-88. DOI: 10.1007/s00520-010-0902-6.

CAPÍTULO X

Estrategias nutricionales, probióticos, prebióticos y simbióticos en paliativos

CAPÍTULO X

10.1. La Nutrición como Herramienta Terapéutica: El Papel de la Fibra Dietética y los Prebióticos

La dieta es indiscutiblemente el modulador más potente y constante del microbioma intestinal humano. Los componentes dietéticos que escapan a la digestión en el intestino delgado, principalmente los carbohidratos no digeribles conocidos colectivamente como fibra dietética, se convierten en el principal sustrato metabólico para las bacterias del colon (1). En el paciente paliativo, el síndrome de anorexia-caquexia, las náuseas, la disfagia y las aversiones alimentarias conducen a una ingesta nutricional drásticamente reducida y poco diversa. Esta "inanición microbiana" tiene consecuencias directas y perjudiciales: priva a los comensales beneficiosos de su fuente de energía, lo que lleva a su declive, y puede forzar a ciertas bacterias a utilizar sustratos menos deseables, como las mucinas del huésped, comprometiendo la barrera de moco intestinal (2). Por lo tanto, la intervención nutricional, aunque desafiante, representa una estrategia de primera línea para contrarrestar la disbiosis.

El papel central de la fibra dietética radica en su capacidad para ser fermentada por la microbiota colónica, resultando en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente butirato, propionato y acetato. Como se ha discutido en capítulos anteriores, estos metabolitos son fundamentales para la salud del huésped. El butirato, en particular, es la fuente de energía preferida de los colonocitos, refuerza la integridad de la barrera epitelial, ejerce potentes efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de las HDAC y promueve la diferenciación de linfocitos T reguladores (3). Una dieta consistentemente baja en fibra conduce a una producción deficiente de AGCC, lo que contribuye a la inflamación de bajo grado, al deterioro de la barrera intestinal y a un ecosistema microbiano menos resiliente.

Los prebióticos se definen como "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped confiriendo un beneficio para la salud" (4). Son, en esencia, formas más concentradas y específicas de fibra fermentable. Los prebióticos más estudiados incluyen los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y la inulina. Su mecanismo de acción se basa en su estructura química, que permite que sean metabolizados preferentemente por bacterias beneficiosas como las *Bifidobacterias* y los *Lactobacilos*, géneros conocidos por sus propiedades probióticas. La suplementación con prebióticos busca,

por tanto, "alimentar" selectivamente a los miembros deseables de la microbiota, promoviendo su crecimiento y su actividad metabólica, incluyendo un aumento en la producción de AGCC, y desplazando competitivamente a los patobiontes.

En el contexto paliativo, el uso de prebióticos ofrece una estrategia atractiva para mejorar la salud intestinal. Podrían ayudar a mitigar el estreñimiento al aumentar la biomasa fecal y la producción de gas y AGCC, que estimulan la motilidad. Al aumentar la producción de butirato, podrían ayudar a reducir la inflamación intestinal y sistémica y a fortalecer una barrera intestinal a menudo comprometida por la polifarmacia y la enfermedad (5). Sin embargo, su implementación requiere precaución. En pacientes con distensión abdominal severa, íleo o sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), la introducción de una gran carga de carbohidratos fermentables podría exacerbar los síntomas. Por lo tanto, se recomienda un enfoque de "empezar bajo e ir despacio", titulando la dosis según la tolerancia individual del paciente.

10.2. Probióticos en Cuidados Paliativos: Evidencia, Limitaciones y Consideraciones de Seguridad

Los probióticos se definen como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (6). A diferencia de los prebióticos que alimentan a los microbios residentes, los probióticos introducen cepas exógenas con propiedades terapéuticas específicas. En el ámbito de los cuidados paliativos, los probióticos han sido estudiados principalmente para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (DAA) y el manejo del estreñimiento. Ciertas cepas, como *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) y la levadura *Saccharomyces boulardii*, han demostrado una eficacia moderada en la reducción del riesgo de DAA al restaurar parte de la resistencia a la colonización perdida por el tratamiento antibiótico (7). Para el estreñimiento, algunas cepas de *Bifidobacterium lactis* pueden ayudar a mejorar la frecuencia y la consistencia de las heces.

Es fundamental comprender que los efectos de los probióticos son altamente específicos de la cepa. No se puede extrapolar el beneficio de una cepa a otra, incluso dentro de la misma especie (8). Esto representa un desafío clínico, ya que muchos productos comerciales contienen mezclas de cepas no especificadas o en dosis insuficientes. Además, la mayoría de los probióticos no colonizan el intestino de forma permanente; ejercen sus efectos de forma

transitoria mientras atraviesan el tracto gastrointestinal. Sus mecanismos de acción son variados e incluyen la producción de sustancias antimicrobianas, la competencia con los patógenos, el refuerzo de la barrera intestinal y, de manera crucial, la modulación del sistema inmunitario del huésped.

La consideración más importante en el uso de probióticos en la población paliativa es la seguridad. Estos pacientes son, por definición, frágiles y a menudo profundamente inmunocomprometidos, ya sea por su enfermedad subyacente (ej. SIDA, neoplasias hematológicas) o por sus tratamientos (quimioterapia, corticoides). Aunque el riesgo es generalmente muy bajo, se han reportado casos raros de bacteriemia o fungemia (sepsis) causados por la translocación de la cepa probiótica desde un intestino permeable a la circulación (9). El riesgo parece ser mayor en pacientes críticamente enfermos, con catéteres venosos centrales o con un compromiso severo de la barrera intestinal. Por esta razón, el uso de probióticos debe ser evaluado cuidadosamente caso por caso, sopesando el beneficio potencial frente al riesgo, y probablemente debería evitarse en los pacientes con el mayor grado de inmunosupresión.

A pesar de estas limitaciones, el potencial terapéutico de los probióticos sigue siendo un área de gran interés. La investigación se está moviendo hacia el uso de cepas de "próxima generación", aisladas del propio intestino humano (como *Faecalibacterium prausnitzii* o *Akkermansia muciniphila*) que tienen potentes efectos antiinflamatorios o de refuerzo de la barrera (10). La evidencia para su uso en la modulación de la respuesta a la inmunoterapia o en la mitigación de la neuroinflamación está empezando a emerger. Sin embargo, para la práctica clínica actual en cuidados paliativos, el uso de probióticos debe limitarse a cepas bien estudiadas, para indicaciones específicas como la DAA, y siempre con una evaluación rigurosa del perfil de riesgo del paciente.

10.3. Simbióticos y Postbióticos: Estrategias Combinadas y de Próxima Generación

Los simbióticos representan una estrategia de modulación del microbioma que busca un efecto sinérgico mediante la combinación de probióticos y prebióticos en un solo producto. La lógica detrás de esta combinación es que el componente prebiótico puede mejorar la supervivencia y la actividad del probiótico coadministrado al proporcionarle un sustrato fermentable específico, al tiempo que también apoya el crecimiento de las bacterias

beneficiosas residentes (11). Esta doble acción podría, en teoría, producir un efecto más robusto y duradero que cualquiera de los componentes por separado. Se han estudiado formulaciones simbióticas para una variedad de condiciones, incluyendo el síndrome del intestino irritable y la prevención de infecciones en pacientes críticos, con resultados prometedores pero que aún requieren una validación más amplia.

En el contexto paliativo, los simbióticos podrían ofrecer un enfoque más integral para la restauración de la disbiosis. Por ejemplo, una combinación de una cepa de *Bifidobacterium* con un prebiótico como los GOS podría teóricamente mejorar el estreñimiento de manera más eficaz al proporcionar tanto el microorganismo que puede mejorar la motilidad como el sustrato que alimenta a las bifidobacterias nativas. Sin embargo, los simbióticos comparten las mismas consideraciones de seguridad que los probióticos en poblaciones vulnerables. La presencia de un componente probiótico vivo significa que el riesgo de translocación, aunque bajo, persiste, lo que requiere una evaluación cuidadosa en pacientes inmunocomprometidos. La investigación futura deberá definir las combinaciones óptimas de cepas y sustratos para objetivos clínicos específicos.

Frente a las preocupaciones de seguridad de los probióticos vivos, ha surgido un gran interés en el concepto de postbióticos. Un postbiótico es una "preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped" (12). Esta categoría incluye una amplia gama de productos, como bacterias inactivadas por calor (a veces llamadas paraprobióticos), fragmentos celulares (como componentes de la pared celular), o los metabolitos beneficiosos purificados que son producidos por los probióticos, como los AGCC (ej. butirato), las bacteriocinas o las vitaminas. La principal ventaja de los postbióticos es que, al ser inanimados, no pueden replicarse ni causar infecciones, eliminando el riesgo de sepsis asociado a los probióticos vivos (13).

Los postbióticos ofrecen una vía prometedora para aprovechar los beneficios de la microbiota de una manera más segura y estandarizada. Por ejemplo, se ha demostrado que incluso las bacterias inactivadas por calor pueden modular la respuesta inmunitaria al interactuar con los PRR en el intestino. La administración directa de butirato como suplemento (generalmente como butirato de sodio o calcio) es una forma de postbiótico que busca entregar el metabolito antiinflamatorio clave directamente en el colon, eludiendo la necesidad de su producción por parte de una microbiota a menudo deficiente (14). Esta estrategia podría ser particularmente

útil para ayudar a reparar una barrera intestinal dañada en pacientes paliativos. Los postbióticos representan una frontera en la terapéutica basada en el microbioma, con el potencial de ofrecer intervenciones más seguras y dirigidas para esta población de alto riesgo.

Tabla 10: Comparación de Intervenciones Basadas en Bióticos.

Intervención	Definición y componentes	Mecanismo principal de acción	Consideración clave en paliativos
Prebióticos	Sustratos no digeribles que alimentan a microbios beneficiosos (ej. inulina, FOS, GOS).	Fermentación, producción de AGCC, promoción selectiva del crecimiento de comensales.	Ajustar la dosis para evitar distensión abdominal y gases.
Probióticos	Microorganismos vivos con beneficio para la salud (ej. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*).	Modulación inmune, exclusión competitiva, producción de antimicrobianos.	Riesgo bajo, pero real, de sepsis en inmunocomprometidos; importancia de la especificidad de la cepa.
Simbióticos	Combinación de probióticos y prebióticos con efecto sinérgico.	Combina los mecanismos de prebióticos y probióticos.	Comparte el mismo perfil de riesgo y seguridad que los probióticos.
Postbióticos	Microorganismos inanimados o sus metabolitos (ej. butirato, paraprobióticos).	Interacción directa de metabolitos o componentes con células del huésped, sin replicación.	Perfil de seguridad superior, ideal para pacientes de alto riesgo; requiere estandarización.

La creciente diversidad de intervenciones basadas en bióticos refleja un cambio paradigmático en la manera de abordar la salud intestinal y sistémica en pacientes en cuidados paliativos.

Cada estrategia —desde el uso clásico de prebióticos y probióticos hasta el desarrollo más reciente de simbióticos y postbióticos— ofrece oportunidades únicas para modular el ecosistema microbiano, potenciar la inmunidad y mitigar complicaciones clínicas. No obstante, la aplicación en este contexto exige prudencia, con una evaluación individualizada del riesgo, la seguridad y la capacidad funcional del paciente. El futuro apunta hacia una medicina personalizada en la que la selección racional y combinada de bióticos pueda optimizar no solo la eficacia terapéutica, sino también la calidad de vida, reafirmando al microbioma como un aliado clave en la atención integral del paciente paliativo.

10.4. Implementación Práctica y Desafíos en el Entorno Paliativo

La implementación de estrategias nutricionales para modular el microbioma en el entorno de los cuidados paliativos, aunque prometedora en teoría, se enfrenta a enormes desafíos prácticos. El principal obstáculo es el propio estado del paciente. La anorexia, las náuseas, la saciedad precoz y la fatiga severa limitan drásticamente la capacidad y el deseo del paciente de comer (15). La disfagia (dificultad para tragar) puede requerir modificaciones en la textura de los alimentos, lo que a menudo reduce el contenido de fibra de la dieta (ej. purés de frutas sin piel). Las aversiones alimentarias y las alteraciones del gusto (disgeusia), comunes en pacientes oncológicos, pueden hacer que los alimentos ricos en fibra o los suplementos sean inaceptables. Por lo tanto, cualquier plan nutricional debe ser altamente individualizado, realista y centrado en los objetivos y la tolerancia del paciente.

Para superar estas barreras, es necesario adoptar un enfoque flexible y creativo. En lugar de grandes comidas, se pueden ofrecer porciones pequeñas y frecuentes de alimentos ricos en fibra y prebióticos que sean bien tolerados, como el yogur con frutas, los batidos con avena o los purés de legumbres. El uso de suplementos de prebióticos en polvo, que son insípidos y se pueden mezclar fácilmente en bebidas o alimentos blandos, puede ser una forma eficaz de aumentar la ingesta de fibra sin añadir volumen a la comida (16). La colaboración estrecha con un dietista o nutricionista especializado en cuidados paliativos es esencial para diseñar un plan que sea nutricionalmente adecuado, seguro y, sobre todo, aceptable para el paciente.

La administración de probióticos y simbióticos también presenta desafíos. La adherencia puede ser un problema si requiere la toma de múltiples cápsulas al día. Las formulaciones en polvo o en productos alimenticios como los yogures pueden ser más fáciles de administrar,

especialmente en pacientes con disfagia. Es crucial seleccionar productos de alta calidad de fabricantes reputados que garanticen la viabilidad de las cepas y la dosis indicada en la etiqueta hasta la fecha de caducidad. El personal de enfermería y los cuidadores deben recibir una formación adecuada sobre el almacenamiento y la administración correcta de estos productos para mantener su eficacia.

Finalmente, la integración de estas estrategias en el plan de cuidados debe ser dinámica y estar sujeta a una reevaluación constante. Los objetivos pueden cambiar a medida que la enfermedad del paciente progresa. En las primeras etapas de los cuidados paliativos, el objetivo puede ser mejorar la función intestinal y reducir la inflamación. En la fase final de la vida, el enfoque puede cambiar exclusivamente hacia el confort, y si un suplemento causa distensión o malestar, debe suspenderse, independientemente de sus beneficios teóricos para el microbioma. La toma de decisiones compartida con el paciente y su familia es primordial. Explicar el fundamento de estas intervenciones de una manera sencilla puede empoderarlos y mejorar la adherencia, siempre enmarcando estas estrategias no como una "cura", sino como una herramienta más para mejorar la calidad de vida.

Referencias

1. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl Med. 2017 Apr 8;15(1):73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y.

2. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature. 2016 Jan 14;529(7585):212-5. DOI: 10.1038/nature16504.

3. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. Cell. 2016 Jun 2;165(6):1332-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.

4. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;14(8):491-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.

5. Le Bastard Q, Chapelet G, Javaudin F, Lepelletier D, Batard E, Montassier E. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020 Jan;39(1):11-20. DOI: 10.1007/s10096-019-03721-9.

6. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):506-14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.

7. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012 May 9;307(18):1959-69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507.

8. McFarland LV. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. Clin Infect Dis. 2015 May 15;60 Suppl 2:S85-90. DOI: 10.1093/cid/civ054.

9. Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. Clin Infect Dis. 2015 May 15;60 Suppl 2:S129-34. DOI: 10.1093/cid/civ085.

10. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. Nat Microbiol. 2017 Feb 10;2:17006. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.6.

11. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. J Food Sci Technol. 2015 Dec;52(12):7577-87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.

12. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Sep;18(9):649-667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6.

13. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. Nutrients. 2020 Aug;12(8):2189. DOI: 10.3390/nu12082189.

14. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. World J Gastroenterol. 2011 Mar 28;17(12):1519-28. DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.

15. Amano K, Maeda I, Morita T, Miura T, Inoue S, Ikenaga M, et al. The prevalence, burden, and clinical correlates of cachexia in a palliative care setting. J Pain Symptom Manage. 2015 Jul;50(1):43-51. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.02.010.

16. Bodí M, Llidó S, Castellà M, Pascual C, Lobato S, Palomar M, et al. A randomized clinical trial of a synbiotic composed of Lactobacillus plantarum, L. casei, L. rhamnosus, L. bulgaricus, Bifidobacterium breve, B. infantis, B. longum, and Streptococcus thermophilus, in addition to fructooligosaccharides, in the course of non-surgical critically ill patients. Clin Nutr. 2012 Dec;31(6):830-5. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.04.004.

CAPÍTULO XI

Trasplante de microbiota fecal y terapias de próxima generación (postbióticos, metabolitos, fagos)

CAPÍTULO XI

11.1. Trasplante de Microbiota Fecal (TMF): Fundamentos, Evidencia y Mecanismos de Acción

El trasplante de microbiota fecal (TMF) representa una de las intervenciones más directas y potentes para corregir una disbiosis severa. El procedimiento consiste en la infusión de una suspensión fecal de un donante sano en el tracto gastrointestinal de un receptor, con el objetivo de restaurar un ecosistema microbiano saludable y funcional (1). Aunque la idea de la "transfaunación" fecal ha existido durante siglos, su adopción en la medicina moderna ha sido impulsada por su extraordinaria eficacia en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides difficile* (rCDI). Múltiples ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han demostrado tasas de curación para la rCDI superiores al 90% con el TMF, superando con creces a los tratamientos antibióticos estándar en pacientes con múltiples recurrencias (2). Este éxito rotundo ha establecido al TMF como una terapia de rescate estándar y ha abierto la puerta a su investigación en una amplia gama de otras enfermedades asociadas a la disbiosis.

El mecanismo de acción del TMF no se basa en un único efecto, sino en la restauración ecológica integral del nicho intestinal dañado. La principal consecuencia de la terapia antibiótica y la rCDI es una pérdida masiva de la diversidad microbiana. El TMF actúa introduciendo una comunidad completa, diversa y estable que puede ocupar los nichos ecológicos vacantes, superando competitivamente a *C. difficile* (3). Este proceso, conocido como restauración de la resistencia a la colonización, es fundamental. La nueva microbiota consume los nutrientes que *C. difficile* necesita para proliferar y produce sustancias antimicrobianas que inhiben directamente su crecimiento, restaurando la función de barrera biológica del ecosistema comensal.

Más allá de la competencia directa, el TMF corrige las alteraciones metabólicas subyacentes que permiten la patogénesis de *C. difficile*. Un mecanismo clave es la restauración del metabolismo de los ácidos biliares. En un intestino sano, la microbiota convierte los ácidos biliares primarios en secundarios. Mientras que los ácidos biliares primarios promueven la germinación de las esporas de *C. difficile*, los ácidos biliares secundarios la inhiben potentemente (4). La disbiosis inducida por antibióticos conduce a una acumulación de ácidos biliares primarios. El TMF reintroduce las bacterias capaces de llevar a cabo esta conversión

(como *Clostridium scindens*), restableciendo un perfil de ácidos biliares que suprime el ciclo de vida de *C. difficile*.

Finalmente, el TMF ejerce un potente efecto inmunomodulador. La disbiosis y la infección por *C. difficile* desencadenan una respuesta inflamatoria masiva en el colon. La restauración de una microbiota diversa y la producción de metabolitos antiinflamatorios, como el butirato, ayudan a atenuar esta respuesta inmunitaria hiperactiva, promoviendo la reparación de la barrera epitelial y la resolución de la inflamación (5). En esencia, el TMF no es simplemente un "superprobiótico", sino un "trasplante de ecosistema" que reintroduce no solo los microorganismos, sino también las redes metabólicas e inmunológicas complejas que son necesarias para restaurar la homeostasis intestinal en su totalidad.

11.2. Aplicaciones, Seguridad y Desafíos Logísticos del TMF en Pacientes Paliativos

Si bien la rCDI es la única indicación aprobada para el TMF, su potencial en el paciente paliativo se extiende a otras áreas de gran relevancia clínica. Una de las aplicaciones más prometedoras es la erradicación de la colonización por organismos multirresistentes (OMR), como los *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (ERV) o las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC). Los pacientes paliativos, a menudo con largas estancias hospitalarias y múltiples ciclos de antibióticos, son un reservorio importante de OMR. Se ha demostrado que el TMF puede erradicar la colonización por OMR en un porcentaje significativo de pacientes al restaurar una microbiota que puede competir y desplazar a estos patógenos resistentes (6). Esta podría ser una estrategia valiosa para reducir el riesgo de infecciones endógenas graves en esta población vulnerable.

Otras aplicaciones potenciales, aunque más especulativas, incluyen la mejora de la respuesta a la inmunoterapia contra el cáncer, como se discutió en el capítulo 9. Teóricamente, el TMF de un donante con un microbioma "favorable" podría convertir a un paciente no respondedor en respondedor. También se está investigando su uso para mitigar la toxicidad de la quimioterapia, aliviar el estreñimiento crónico refractario y modular la neuroinflamación en trastornos como la encefalopatía hepática. Sin embargo, para estas indicaciones, la evidencia aún es preliminar y se necesitan ensayos controlados rigurosos antes de que puedan considerarse para la práctica clínica (7).

La seguridad es la principal preocupación en la aplicación del TMF, especialmente en una población frágil y, a menudo, inmunocomprometida. El TMF es un trasplante de un material biológico no definido, lo que conlleva un riesgo inherente de transferir agentes infecciosos desconocidos o no rastreados del donante al receptor. Se han reportado casos graves, incluyendo muertes, por la transmisión de *E. coli* productora de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) a través de TMF en pacientes inmunocomprometidos (8). Esto ha llevado a regulaciones cada vez más estrictas, que exigen un cribado exhaustivo y multifásico de los donantes para una amplia gama de patógenos bacterianos, virales, fúngicos y parasitarios, tanto en sangre como en heces.

Los desafíos logísticos y éticos en el entorno paliativo son considerables. La selección de donantes es un proceso arduo y costoso. Los métodos de administración, como la colonoscopia o la sonda nasoduodenal, pueden ser invasivos y mal tolerados por pacientes frágiles. Las cápsulas orales congeladas son una alternativa menos invasiva y cada vez más utilizada, pero pueden no ser factibles en pacientes con disfagia severa (9). Desde una perspectiva ética, se debe realizar una cuidadosa deliberación sobre el balance entre el beneficio potencial y la carga del procedimiento en un paciente con una esperanza de vida limitada. La decisión de proceder con el TMF debe ser altamente individualizada y basarse en una discusión profunda de los objetivos del cuidado con el paciente y su familia.

11.3. Terapias con Microbiota de Próxima Generación: Consorcios Definidos y Microbios Diseñados

En respuesta a las limitaciones de seguridad y estandarización del TMF, la investigación ha avanzado hacia el desarrollo de Productos Bioterapéuticos Vivos (LBP, por sus siglas en inglés) de próxima generación. El objetivo es reemplazar el enfoque de "caja negra" del TMF por terapias basadas en microorganismos con una composición definida, fabricadas bajo estrictos controles de calidad (10). La primera iteración de esta estrategia son los consorcios microbianos definidos. Estos productos no utilizan heces de donantes, sino que consisten en una mezcla de cepas bacterianas específicas, generalmente aisladas de humanos sanos, que han sido purificadas y cultivadas en condiciones de laboratorio controladas.

La principal ventaja de los consorcios definidos es la seguridad y la reproducibilidad. Al conocer la identidad exacta de cada cepa en el producto, se elimina el riesgo de transferir patógenos

no detectados. El proceso de fabricación estandarizado garantiza que cada lote del producto sea consistente en su composición y dosis, a diferencia de la alta variabilidad inherente a las preparaciones de TMF de diferentes donantes (11). Varios de estos productos, que contienen mezclas de esporas de bacterias del filo *Firmicutes*, han demostrado ser altamente eficaces para prevenir la rCDI en ensayos clínicos de fase 3, llevando a la aprobación de los primeros LBP por parte de las agencias reguladoras, lo que marca un hito en la medicina basada en el microbioma (12).

Estos consorcios de primera generación están diseñados principalmente para restaurar la resistencia a la colonización contra *C. difficile*. Sin embargo, el futuro de esta tecnología radica en la creación de consorcios más complejos y funcionalmente diseñados para tratar otras enfermedades. Se están desarrollando mezclas de bacterias seleccionadas por su capacidad para producir butirato, degradar oxalato (para prevenir los cálculos renales) o modular respuestas inmunitarias específicas. Este enfoque de "ingeniería ecológica" permite la creación de terapias dirigidas a corregir defectos funcionales específicos de la disbiosis, en lugar de simplemente reemplazar todo el ecosistema.

Llevando este concepto un paso más allá, la frontera de la investigación se encuentra en el campo de la biología sintética y los microbios diseñados. Esto implica la ingeniería genética de cepas bacterianas (a menudo comensales o probióticos seguros) para que actúen como "fábricas vivas" o "sensores" en el intestino (13). Por ejemplo, se podría diseñar una bacteria para que produzca una enzima que degrade un metabolito tóxico, o para que secrete una citoquina antiinflamatoria (como la IL-10) directamente en el sitio de la inflamación. Se han desarrollado cepas de *Lactococcus lactis* diseñadas para este propósito. Aunque esta tecnología se encuentra en etapas tempranas de desarrollo y enfrenta importantes desafíos regulatorios y de seguridad, representa el futuro de la medicina personalizada basada en el microbioma.

11.4. Más Allá de las Bacterias Vivas: Terapia con Fagos, Metabolitos y Postbióticos

Para los pacientes paliativos más frágiles, donde el uso de cualquier bacteria viva podría plantear un riesgo, las terapias que modulan el microbioma sin introducir microorganismos vivos son particularmente atractivas. Una de estas estrategias es la terapia con fagos. Los bacteriófagos son virus que infectan y matan bacterias de forma natural. Su principal ventaja

es su exquisita especificidad: un fago típicamente solo infecta a una especie o incluso a una cepa específica de bacteria (14). Esto permite un enfoque de "misil guiado" para eliminar un patógeno (como *C. difficile* o un OMR) sin causar el daño colateral a la microbiota comensal que es característico de los antibióticos de amplio espectro.

La terapia con fagos tiene un potencial considerable para tratar infecciones difíciles. Se pueden administrar por vía oral para atacar patógenos intestinales o aplicarse tópicamente en heridas infectadas. El principal desafío es el desarrollo de "cócteles" de fagos, ya que las bacterias pueden desarrollar rápidamente resistencia a un solo fago. El uso de una mezcla de diferentes fagos que atacan al patógeno a través de múltiples receptores puede superar esta limitación (15). Aunque la terapia con fagos tiene una larga historia en Europa del Este, su desarrollo en la medicina occidental se enfrenta a obstáculos regulatorios, pero el creciente problema de la resistencia a los antibióticos está reavivando el interés en esta prometedora estrategia.

Como se introdujo en el capítulo anterior, los postbióticos y los metabolitos representan otra alternativa segura. En lugar de administrar la bacteria viva, se administra el producto beneficioso que esta produce. La administración oral de butirato, el principal AGCC antiinflamatorio, es el ejemplo más directo. Los suplementos de butirato pueden ayudar a nutrir los colonocitos y a reparar la barrera intestinal en pacientes cuya microbiota es incapaz de producirlo en cantidades suficientes (16). Esta estrategia desacopla el beneficio del metabolito del riesgo del microorganismo vivo. De manera similar, se están investigando otros postbióticos, como los extractos de la pared celular bacteriana, que pueden modular la respuesta inmunitaria de forma segura.

En última instancia, el futuro de la terapéutica basada en el microbioma probablemente implicará un enfoque multimodal y personalizado. Para un paciente con rCDI, un LBP de consorcio definido podría ser la mejor opción. Para un paciente con una úlcera infectada por SARM, un cóctel de fagos tópico podría ser ideal. Y para un paciente con inflamación sistémica generalizada e inmunosupresión severa, un tratamiento con postbióticos como el butirato podría ofrecer una forma segura de apoyar la salud intestinal. El avance en nuestra comprensión del microbioma nos está llevando de las intervenciones de "tierra quemada" (antibióticos) a estrategias de restauración ecológica (TMF), y finalmente, a la medicina de precisión, donde podemos editar, modular y reparar este ecosistema vital con una seguridad y una especificidad cada vez mayores.

Tabla 11: Comparación de Terapias Avanzadas de Modulación del Microbioma.

Intervención	Composición	Mecanismo principal	Ventaja principal	Desafío en paliativos
TMF (trasplante de microbiota fecal)	Ecosistema microbiano completo y no definido de un donante.	Restauración ecológica integral; resistencia a la colonización.	Alta eficacia probada en rCDI, restauración holística.	Riesgo de transmisión de patógenos, logística compleja, carga para el paciente.
Consorcios definidos (LBP)	Mezcla de cepas bacterianas vivas, purificadas y cultivadas.	Restauración dirigida de funciones clave (ej. metabolismo de ácidos biliares).	Seguridad mejorada, composición conocida, fabricación estandarizada.	Indicaciones limitadas, alto coste y accesibilidad restringida.
Terapia con fagos	Virus que infectan bacterias de forma específica.	Lisis selectiva de patógenos bacterianos concretos.	Alta especificidad, no afecta a la microbiota comensal.	Riesgo de resistencia bacteriana, barreras regulatorias y disponibilidad limitada.
Postbióticos / Metabolitos	Componentes inanimados o productos metabólicos (ej. butirato).	Modulación directa de las funciones del huésped (inmunidad,	Máxima seguridad (sin organismos vivos), alta estandarización.	Dificultad para identificar el metabolito adecuado para cada indicación.

Intervención	Composición	Mecanismo principal	Ventaja principal	Desafío en paliativos
		integridad de barrera).		

Las terapias avanzadas de modulación del microbioma representan un horizonte innovador en la medicina paliativa, donde la manipulación dirigida del ecosistema intestinal se perfila como un complemento estratégico a los tratamientos convencionales. Desde el trasplante fecal hasta los consorcios bacterianos definidos, los fagos y los postbióticos, cada intervención aporta un enfoque distinto, con fortalezas y limitaciones que deben ser cuidadosamente balanceadas según el estado clínico y la fragilidad del paciente. Aunque todavía enfrentan barreras regulatorias, logísticas y científicas, el progreso en este campo sugiere que en un futuro cercano será posible personalizar la modulación microbiana con un nivel de seguridad y eficacia sin precedentes. Para el paciente en cuidados paliativos, estas estrategias no solo ofrecen la posibilidad de controlar síntomas e infecciones, sino también la oportunidad de mejorar la calidad de vida, reafirmando al microbioma como un actor central en la medicina del siglo XXI.

Referencias

1. Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;13(9):508-16. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.98.

2. Quraishi MN, Widlak M, Nambiar S, Iqbal T, Sivaraman K, O'Connell L, et al. The effect of faecal microbiota transplantation on the gut-brain axis in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Aug;46(4):423-433. DOI: 10.1111/apt.14205.

3. Seekatz AM, Theriot CM, Rao K, Chang YM, Huffnagle GB, Young VB. Restoration of short chain fatty acid and bile acid metabolism in a patient receiving fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. Anaerobe. 2014 Jun;27:69-74. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2014.04.001.

4. Weingarden AR, Dosa PI, DeWinter E, Steer CJ, Shaughnessy MK, Johnson JR, et al. Changes in the fecal microbiota and bile acid metabolism in patients with recurrent Clostridium difficile infection treated with fecal microbiota transplantation. J Clin Gastroenterol. 2016 Nov/Dec;50(Suppl 2):S137-S143. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000693.

5. Fischer M, Sipe B, Rogers NA, Cook GK, Robb BW, Vuppalanchi R, et al. Fecal microbiota transplantation for severe Clostridium difficile infection in a critically ill patient. Case Rep Gastroenterol. 2012 Sep;6(3):613-8. DOI: 10.1159/000343797.

6. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Wtorek D, Gornas P, Lach K, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2017 May 1;64(9):1291-1294. DOI: 10.1093/cid/cix139.

7. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. J Formos Med Assoc. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23-S31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011.

8. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1748-1750. DOI: 10.1056/NEJMoa1910437.

9. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. Ann Gastroenterol. 2019 Mar-Apr;32(2):129-137. DOI: 10.20524/aog.2019.0348.

10. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. Nat Microbiol. 2017 Feb 10;2:17006. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.6.

11. Khanna S, Pardi DS. The growing case for fecal microbiota transplantation as a treatment for extracolonic disorders. JAMA. 2016 Nov 1;316(17):1761-1762. DOI: 10.1001/jama.2016.14769.

12. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, Wang EEL, Diao L, Bryant JA, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent Clostridioides difficile Infection. N Engl J Med. 2022 Jan 20;386(3):220-229. DOI: 10.1056/NEJMoa2106516.

13. Mimee M, Citorik R, Lu TK. Microbiome therapeutics — From bugs to drugs. Nat Rev Drug Discov. 2016 Sep;15(9):593-610. DOI: 10.1038/nrd.2016.128.

14. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2017 Aug 6;8(3):162-173. DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162.

15. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat multicentric osteomyelitis. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Sep 22;61(10):e00954-17. DOI: 10.1128/AAC.00954-17.

16. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. World J Gastroenterol. 2011 Mar 28;17(12):1519-28. DOI: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.

CAPÍTULO XII

Modulación del microbioma en el control del dolor, caquexia y síntomas gastrointestinales

CAPÍTULO XII

12.1. Abordaje del Dolor Crónico a través del Eje Intestino-Cerebro

El dolor crónico, uno de los síntomas más prevalentes y debilitantes en cuidados paliativos, ha sido tradicionalmente abordado desde una perspectiva puramente neurológica y farmacológica. Sin embargo, la comprensión del eje microbiota-intestino-cerebro ha revelado que el estado del ecosistema intestinal es un modulador crucial de la percepción del dolor. Como se detalló en el Capítulo 4, la disbiosis intestinal y el aumento de la permeabilidad de la barrera promueven una inflamación sistémica de bajo grado y una neuroinflamación a través de la translocación de LPS y la producción de citoquinas (1). Esta neuroinflamación, caracterizada por la activación de la microglía y los astrocitos en la médula espinal y el cerebro, reduce el umbral del dolor y amplifica las señales nociceptivas, un fenómeno conocido como sensibilización central. Por lo tanto, una estrategia terapéutica que apunte a reducir esta inflamación de origen intestinal podría ser un complemento valioso para el manejo del dolor.

Las intervenciones dirigidas a aumentar la producción de butirato son particularmente prometedoras. Una dieta rica en fibra fermentable o la suplementación con prebióticos pueden incrementar las poblaciones de bacterias productoras de butirato. Este AGCC no solo ejerce efectos antiinflamatorios locales en el intestino, sino que puede cruzar la barrera hematoencefálica y actuar directamente sobre las células gliales, inhibiendo su activación proinflamatoria (2). Al calmar la neuroinflamación, el butirato podría teóricamente aumentar el umbral del dolor y reducir la sensibilización central. Esta estrategia representa un cambio de paradigma: en lugar de solo bloquear las señales de dolor con analgésicos, se busca modular el "termostato" de la inflamación en el sistema nervioso central, haciendo que el paciente sea intrínsecamente menos sensible al dolor.

El microbioma también juega un papel fundamental en la eficacia y los efectos secundarios de los opioides. El círculo vicioso en el que los opioides inducen disbiosis y permeabilidad intestinal, y la inflamación resultante contribuye a la tolerancia analgésica y la hiperalgesia, sugiere que proteger el microbioma podría estabilizar el control del dolor (3). El uso de probióticos específicos durante la terapia con opioides es un área de investigación activa. Algunas cepas han demostrado en modelos preclínicos que pueden atenuar la disbiosis inducida por la morfina, preservar la integridad de la barrera intestinal y reducir la activación

microglial espinal, lo que resulta en una menor tolerancia analgésica (4). Si bien se necesitan ensayos clínicos en humanos, esto sugiere que el co-tratamiento con probióticos seleccionados podría permitir un uso más estable y eficaz de los opioides, potencialmente reduciendo la necesidad de escaladas de dosis.

La implementación de estas estrategias requiere un enfoque personalizado. Para un paciente con dolor crónico y estreñimiento inducido por opioides, una intervención con un prebiótico como la inulina o los GOS podría ofrecer un doble beneficio: aliviar el estreñimiento y aumentar la producción de butirato para modular la neuroinflamación. En un paciente que experimenta una rápida escalada de dosis de opioides, un probiótico específico con evidencia de atenuar la tolerancia podría ser considerado, siempre sopesando los beneficios frente a los riesgos de seguridad. Este enfoque integrado reconoce que la salud intestinal no es un problema secundario, sino un componente activo del sistema de procesamiento del dolor del paciente.

12.2. Mitigación de la Caquexia y la Sarcopenia mediante la Reducción de la Inflamación Sistémica

El síndrome de anorexia-caquexia es una condición devastadora que afecta a la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado y otras enfermedades terminales. Se caracteriza por una pérdida involuntaria de peso, principalmente de masa muscular (sarcopenia), que no se revierte con el soporte nutricional convencional (5). Uno de los principales impulsores de este síndrome es la inflamación sistémica crónica. Citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina-6 (IL-6) ejercen efectos catabólicos directos sobre el músculo esquelético, activando la vía de la ubiquitina-proteasoma que degrada las proteínas musculares (6). Como hemos establecido, una fuente principal y persistente de esta inflamación sistémica es la translocación de LPS desde un intestino permeable y disbiótico.

Por lo tanto, una estrategia terapéutica lógica para mitigar la caquexia es apuntar a su motor inflamatorio intestinal. Las intervenciones que restauran la integridad de la barrera intestinal y reducen la translocación de LPS podrían teóricamente disminuir los niveles circulantes de TNF-α e IL-6, atenuando así el estímulo catabólico sobre el músculo. El fortalecimiento de la barrera puede lograrse a través de múltiples vías basadas en el microbioma. El aumento de la producción de butirato, mediante una dieta rica en fibra o prebióticos, es fundamental, ya que

el butirato es crucial para la energía de los colonocitos y para reforzar las uniones estrechas (7). La suplementación directa con postbióticos como el butirato también podría ser una opción viable.

Ciertas cepas de probióticos también han demostrado mejorar la función de barrera. *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) y *Bifidobacterium infantis*, por ejemplo, pueden promover la expresión de proteínas de unión estrecha y proteger a las células epiteliales del daño inducido por citoquinas (8). Al reducir la permeabilidad intestinal, estas cepas podrían disminuir la carga de LPS que llega a la circulación. Aunque la investigación sobre el uso de probióticos específicamente para la caquexia en humanos es aún incipiente, los modelos preclínicos son prometedores y sugieren que mantener un intestino sano podría ser una estrategia anabólica o, más precisamente, anticatabólica.

Más allá de la inflamación, el microbioma también puede influir en el apetito y el metabolismo a través del eje intestino-cerebro. La disbiosis puede alterar la producción de hormonas intestinales que regulan el apetito, como la grelina y el péptido YY. Además, la inflamación sistémica y la neuroinflamación contribuyen directamente a la anorexia central, un componente clave del síndrome (9). Por lo tanto, al reducir la inflamación y modular las señales del eje intestino-cerebro, las terapias dirigidas al microbioma podrían no solo reducir el catabolismo muscular, sino también mejorar el apetito, abordando así los dos componentes principales de la caquexia. Este enfoque integral posiciona a la salud intestinal como un objetivo terapéutico central en la lucha contra el desgaste en el final de la vida.

12.3. Manejo de Síntomas Gastrointestinales: Del Estreñimiento a la Diarrea

Los síntomas gastrointestinales son omnipresentes en cuidados paliativos y las intervenciones basadas en el microbioma ofrecen algunas de sus aplicaciones más directas y basadas en la evidencia. Para el estreñimiento, particularmente el inducido por opioides, un enfoque multifacético que incluya la modulación de la microbiota es a menudo más eficaz que el uso de laxantes solos. La fibra dietética soluble y fermentable, como la contenida en el psyllium, o los prebióticos como la inulina, actúan no solo como agentes de carga, sino que también son fermentados por la microbiota para producir gas y AGCC, lo que estimula la motilidad colónica y ablanda las heces (10). La titulación cuidadosa es clave para evitar la distensión y el malestar.

Ciertas cepas de probióticos han demostrado ser eficaces para el estreñimiento. En particular, las cepas de *Bifidobacterium lactis* (como BB-12® y DN-173 010) han mostrado en múltiples ensayos clínicos que pueden reducir el tiempo de tránsito colónico y mejorar la frecuencia y consistencia de las deposiciones (11). Su mecanismo de acción probablemente implica la modulación de la motilidad a través de la producción de AGCC y la interacción con el sistema nervioso entérico. Para un paciente paliativo con estreñimiento crónico, la adición de un probiótico de *B. lactis* bien estudiado a su régimen de laxantes podría proporcionar un alivio sintomático adicional y más fisiológico.

En el otro extremo del espectro se encuentra la diarrea, a menudo asociada al uso de antibióticos. Como se mencionó anteriormente, la evidencia para el uso de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (DAA) es una de las más sólidas en el campo. Un metaanálisis de la Colaboración Cochrane concluyó que los probióticos son eficaces para prevenir la DAA, y las cepas más estudiadas con resultados positivos son *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) y *Saccharomyces boulardii* (12). Para un paciente paliativo que requiere un ciclo de antibióticos, la coadministración profiláctica de uno de estos probióticos es una estrategia de bajo riesgo que puede prevenir una complicación molesta y potencialmente peligrosa.

La eficacia de los probióticos se extiende a la prevención de la complicación más grave de la DAA, la infección por *C. difficile* (ICD). Múltiples estudios y metaanálisis han sugerido que los probióticos, administrados junto con los antibióticos en pacientes de alto riesgo, pueden reducir significativamente la incidencia de ICD (13). *S. boulardii*, una levadura probiótica, es particularmente interesante ya que no es afectada por los antibióticos y parece actuar degradando las toxinas de *C. difficile* y modulando la respuesta inmunitaria. Para los pacientes paliativos, que a menudo acumulan múltiples factores de riesgo para la ICD (edad avanzada, hospitalización, uso de antibióticos), la profilaxis con probióticos representa una importante estrategia de prevención.

Tabla 12.1: Estrategias de Modulación del Microbioma para Síntomas Paliativos Específicos.

Síndrome clínico	Objetivo basado en el microbioma	Intervención principal	Consideración práctica
Dolor crónico / tolerancia a opioides	Reducir la neuroinflamación y la activación microglial; preservar la barrera intestinal.	Prebióticos (para aumentar butirato); probióticos específicos (evidencia preclínica).	Iniciar con dosis bajas de fibra o prebióticos para evaluar la tolerancia.
Caquexia / sarcopenia	Disminuir la inflamación sistémica (TNF-α, IL-6) y la translocación de LPS.	Fibra, prebióticos y postbióticos (butirato) para reforzar la barrera intestinal.	Priorizar la reducción del catabolismo más que la ganancia ponderal.
Estreñimiento	Aumentar la biomasa fecal, la producción de AGCC y la motilidad colónica.	Fibra soluble (psyllium), prebióticos (inulina), probióticos (*Bifidobacterium lactis*).	Garantizar una hidratación adecuada junto con la fibra.
Diarrea asociada a antibióticos	Restaurar la resistencia a la colonización e inhibir el crecimiento de patógenos.	Probióticos (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG).	Iniciar el probiótico de forma concomitante al antibiótico.

La integración de estrategias basadas en el microbioma en el manejo de síntomas paliativos ofrece una vía terapéutica innovadora que trasciende la mera mitigación farmacológica. Al actuar sobre los mecanismos inflamatorios, metabólicos y de barrera intestinal, intervenciones como prebióticos, probióticos, simbióticos y postbióticos permiten un abordaje más fisiológico y personalizado del dolor, la caquexia, el estreñimiento y la diarrea asociada a antibióticos. Si bien aún se requiere fortalecer la evidencia clínica en este contexto, los datos emergentes respaldan su potencial como herramientas seguras y complementarias. Para el paciente en

fase paliativa, estas estrategias no solo representan una oportunidad de aliviar síntomas complejos, sino también de preservar la dignidad y mejorar la calidad de vida, reafirmando al microbioma como un aliado clave en la medicina del final de la vida.

12.4. Integración en la Práctica Clínica: Un Enfoque Personalizado y Centrado en el Paciente

La integración de las terapias de modulación del microbioma en la práctica de los cuidados paliativos requiere un cambio de un enfoque reactivo a uno proactivo en la gestión de la salud intestinal. El primer paso es la evaluación y el reconocimiento de los pacientes en alto riesgo de disbiosis severa: aquellos con múltiples ciclos de antibióticos, uso crónico de opioides e IBP, desnutrición significativa o largas estancias hospitalarias. En estos pacientes, la "salud intestinal" debe convertirse en un objetivo explícito del plan de cuidados, similar al manejo del dolor o la prevención de úlceras por presión. Esto implica una evaluación regular de la función intestinal, yendo más allá de la simple pregunta de si hay estreñimiento o diarrea.

La selección de la intervención debe ser altamente personalizada y basarse en el síndrome clínico dominante y el perfil del paciente. Como se resume en la Tabla 12.1, diferentes síntomas requieren diferentes enfoques. Un paciente con estreñimiento se beneficiará de fibra y *Bifidobacterium*, mientras que uno que inicia antibióticos se beneficiará de *S. boulardii*. Un enfoque de "talla única" con un probiótico genérico de múltiples cepas es menos probable que sea eficaz. La decisión también debe tener en cuenta el estado inmunológico del paciente. En un paciente profundamente neutropénico, el riesgo de los probióticos vivos puede superar el beneficio, y un enfoque más seguro con prebióticos o postbióticos sería más apropiado.

La monitorización de la respuesta y los efectos adversos es crucial. El éxito de una intervención se mide por la mejora de los síntomas clínicos: una mayor regularidad intestinal, menos distensión, o la ausencia de diarrea durante el tratamiento antibiótico. Los efectos adversos, como el aumento de gases o la hinchazón por los prebióticos, deben ser anticipados y manejados mediante la titulación de la dosis. Es importante establecer expectativas realistas con el paciente y la familia; estas no son intervenciones de acción rápida, y sus beneficios pueden tardar días o semanas en manifestarse.

Finalmente, todas estas decisiones deben enmarcarse en los principios de los cuidados paliativos: centradas en el paciente, enfocadas en la calidad de vida y basadas en la toma de decisiones compartida. La carga del tratamiento es una consideración importante. Si un

paciente encuentra desagradable un suplemento de fibra o tiene dificultades para tragar cápsulas de probióticos, la intervención puede estar causando más sufrimiento que beneficio. El objetivo no es optimizar el microbioma a toda costa, sino utilizar estas herramientas de manera juiciosa para aliviar la carga de síntomas, mejorar el confort y apoyar la dignidad del paciente en su viaje al final de la vida. La integración del microbioma en el cuidado paliativo representa un enfoque más holístico y fisiológico para el manejo de los síndromes complejos que definen esta especialidad.

Referencias

1. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: a state-of-the-art review. J Anim Sci Biotechnol. 2019 Oct 29;10:84. DOI: 10.1186/s40104-019-0386-5.

2. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jan 31;11:25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.

3. Zhu J, Li Y, Shen Y, Zhang W, Wang J, Jiang Y, et al. Gut microbiota disturbance during morphine treatment: A potential mechanism of opioid-induced adverse effects. J Cell Mol Med. 2020 Sep;24(18):10385-10397. DOI: 10.1111/jcmm.15655.

4. Gong J, An R, Yu J, Wang J, Li Y, Dai N, et al. Probiotics for the prevention of morphine tolerance in rats. J Cell Mol Med. 2018 Jun;22(6):3148-3158. DOI: 10.1111/jcmm.13596.

5. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):489-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

6. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. Nat Rev Cancer. 2014 Nov;14(11):754-62. DOI: 10.1038/nrc3829.

7. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 May;12(5):303-10. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.47.

8. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, Backer J, et al. Secreted bioactive factors from Bifidobacterium infantis enhance epithelial cell barrier function. Am J

Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 Nov;295(5):G1025-34. DOI: 10.1152/ajpgi.90227.2008.

9. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and function of the gut microbiota. Nat Commun. 2020 Jan 17;11(1):362. DOI: 10.1038/s41467-019-14177-z.

10. McRorie JW Jr, McKeown NM. Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. J Acad Nutr Diet. 2017 Feb;117(2):251-264. DOI: 10.1016/j.jand.2016.09.021.

11. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. Adv Nutr. 2017 May 15;8(3):484-494. DOI: 10.3945/an.116.014407.

12. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mbuagbaw L, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 19;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.

13. Johnston BC, Lytvyn L, Lo CK, Allen SJ, Wang D, Szamosi T, et al. Microbial preparations (probiotics) for the prevention of Clostridium difficile infection in adults and children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Aug;39(8):929-940. DOI: 10.1017/ice.2018.125.

CAPÍTULO XIII

Evaluación clínica y metagenómica del microbioma en pacientes terminales

CAPÍTULO XIII

13.1. Evaluación Clínica de la Disbiosis: Signos, Síntomas y Factores de Riesgo

Aunque las tecnologías "ómicas" ofrecen una visión sin precedentes del microbioma, la evaluación inicial de una posible disbiosis en el paciente paliativo comienza en la cabecera, con las herramientas fundamentales del clínico: una historia clínica detallada y un examen físico minucioso. Mucho antes de que un análisis de secuenciación esté disponible, un clínico astuto puede inferir un alto grado de probabilidad de disbiosis a partir de una constelación de signos, síntomas y factores de riesgo (1). La función gastrointestinal es el barómetro más sensible de la salud microbiana. Cambios persistentes en el hábito intestinal, como un estreñimiento refractario que requiere una escalada constante de laxantes, o episodios recurrentes de diarrea no infecciosa, son indicadores primarios de un ecosistema alterado. La distensión abdominal crónica, el exceso de gases y el malestar generalizado también sugieren una fermentación anormal y un desequilibrio en la comunidad microbiana.

La evaluación debe extenderse más allá del abdomen. Como se discutió en el Capítulo 6, la cavidad oral es una ventana al estado microbiano del paciente. La presencia de candidiasis oral recurrente (muguet), una halitosis severa que no responde a las medidas de higiene, o una enfermedad periodontal activa son signos claros de una disbiosis local que a menudo coexiste con una disbiosis intestinal (2). De manera similar, la piel puede ofrecer pistas importantes. La dermatitis asociada a la incontinencia, las úlceras por presión que no cicatrizan o las infecciones cutáneas recurrentes pueden reflejar una disbiosis cutánea subyacente y un estado de inflamación sistémica impulsado por el intestino. El clínico debe aprender a interpretar estos síntomas no como problemas aislados, sino como manifestaciones de un desequilibrio sistémico del superorganismo.

Un componente crucial de la evaluación clínica es la revisión exhaustiva de los factores de riesgo, con especial atención a la polifarmacia. Es necesario auditar la lista de medicamentos del paciente en busca de fármacos conocidos por alterar el microbioma (3). El uso reciente o crónico de antibióticos de amplio espectro es el factor de riesgo más potente. Sin embargo, no se debe subestimar el impacto acumulativo de otros medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los opioides, los antipsicóticos y los antiinflamatorios no

esteroideos (AINE). La presencia de múltiples fármacos de estas clases aumenta exponencialmente la probabilidad de una disbiosis iatrogénica significativa.

La historia nutricional del paciente es igualmente informativa. Una evaluación de la ingesta dietética puede revelar un bajo consumo crónico de fibra, el principal sustrato para una microbiota saludable. La dependencia de suplementos nutricionales líquidos, que a menudo son bajos en fibra fermentable, o una dieta de textura modificada (purés) por disfagia, pueden contribuir a la "inanición" de los comensales beneficiosos (4). La integración de todos estos datos —síntomas gastrointestinales y extraintestinales, factores de riesgo farmacológicos y estado nutricional— permite al clínico construir un "diagnóstico de trabajo" de disbiosis. Esta evaluación clínica es esencial no solo para guiar la posible necesidad de pruebas más avanzadas, sino también para iniciar intervenciones de bajo riesgo, como la optimización de la dieta o la profilaxis con probióticos, que pueden mejorar la salud intestinal y la calidad de vida del paciente.

13.2. Técnicas de Análisis del Microbioma: De los Cultivos a la Metagenómica de Escopeta

Durante más de un siglo, el estudio de los microbios dependió exclusivamente de las técnicas de cultivo en laboratorio. Si bien fueron fundamentales para identificar a los principales patógenos, los métodos de cultivo tienen una limitación insuperable: se estima que más del 80-90% de las bacterias que residen en el intestino humano son anaerobias estrictas o tienen requerimientos nutricionales tan específicos que no pueden ser cultivadas con las técnicas estándar (5). Confiar únicamente en los cultivos para evaluar el microbioma es como intentar comprender un ecosistema forestal estudiando solo los animales que entran en una trampa. Esta limitación llevó al desarrollo de métodos independientes del cultivo, basados en la secuenciación de ácidos nucleicos, que han revolucionado nuestra comprensión de la diversidad y la función microbiana.

La técnica molecular que abrió la puerta al estudio moderno del microbioma es la secuenciación del gen que codifica para la subunidad 16S del ARN ribosomal (ARNr). Este gen es ideal para la identificación taxonómica porque está presente en todas las bacterias, pero contiene regiones conservadas (comunes a todas) y nueve regiones hipervariables (específicas de cada linaje) (6). Al secuenciar estas regiones hipervariables a partir de una muestra (como las heces), se pueden generar "códigos de barras" de ADN que permiten identificar y

cuantificar las diferentes bacterias presentes, asignándolas a filos, géneros y, a veces, especies. La secuenciación del gen 16S rRNA es una herramienta rentable y de alto rendimiento que responde a la pregunta fundamental: "¿Quién está ahí?". Permite medir la diversidad alfa (la riqueza de especies en una muestra) y la diversidad beta (la diferencia en la composición entre muestras).

Si bien la secuenciación del 16S rRNA es excelente para el perfilado taxonómico, no proporciona información directa sobre el potencial funcional de la comunidad. Para responder a la pregunta "¿Qué pueden hacer?", se utiliza la metagenómica de escopeta (shotgun metagenomics). Esta técnica no se enfoca en un solo gen, sino que secuencia aleatoriamente todos los genes de todos los microorganismos presentes en la muestra (bacterias, arqueas, virus y eucariotas) (7). El resultado es un vasto catálogo de todos los genes funcionales del microbioma, lo que permite inferir las vías metabólicas presentes, como la capacidad de la comunidad para producir butirato, metabolizar fármacos o sintetizar vitaminas. La metagenómica de escopeta ofrece una resolución mucho mayor que el 16S, permitiendo la identificación a nivel de cepa y el descubrimiento de nuevos genes, aunque su coste y la complejidad de su análisis bioinformático son considerablemente mayores.

La elección entre estas técnicas depende de la pregunta de investigación o clínica. Para estudios epidemiológicos a gran escala que buscan asociar perfiles de disbiosis con una enfermedad, la secuenciación del 16S rRNA suele ser suficiente y más rentable. Para un análisis profundo del potencial funcional de un microbioma, o para rastrear la transmisión de cepas específicas portadoras de genes de resistencia a los antibióticos, la metagenómica de escopeta es la herramienta de elección. Es importante destacar que estas técnicas se aplican principalmente en el ámbito de la investigación. Su transición a la práctica clínica diagnóstica está en curso, pero aún enfrenta desafíos en cuanto a la estandarización de los protocolos, la interpretación de los resultados y la demostración de su utilidad clínica para guiar las decisiones terapéuticas en pacientes individuales (8).

Tabla 13: Comparación de las Principales Técnicas de Análisis del Microbioma.

Técnica	¿Qué se mide?	Pregunta principal que responde	Ventajas y limitaciones
Cultivo microbiano	Microorganismos viables y cultivables.	"¿Qué puede crecer en el laboratorio?"	**V:** Aísla organismos vivos. **L:** Sesgado; detecta <20% de la diversidad.
Secuenciación del gen 16S rRNA	Regiones variables del gen 16S rRNA (ADN bacteriano).	"¿Quién está ahí?" (composición taxonómica)	**V:** Rentable, estandarizado, excelente para clasificación taxonómica. **L:** No ofrece información funcional directa.
Metagenómica de escopeta	Todos los genes de todos los microorganismos (ADN total).	"¿Qué pueden hacer?" (potencial funcional)	**V:** Alta resolución, perfil funcional completo, detecta bacterias, arqueas, virus y hongos. **L:** Costosa; requiere bioinformática avanzada.
Metabolómica	Pequeñas moléculas y metabolitos (ej. AGCC, aminoácidos, lípidos, ácidos biliares).	"¿Qué están haciendo ahora?" (actividad metabólica)	**V:** Refleja la función real del microbioma, cercano al fenotipo. **L:** Influenciado por dieta y huésped; falta de estandarización en plataformas analíticas.

13.3. Más Allá de la Composición: Metabolómica y Transcriptómica para Evaluar la Función

Conocer la composición taxonómica (quién está ahí) y el potencial genético (qué pueden hacer) del microbioma es solo una parte de la historia. Para obtener una imagen completa, es crucial entender qué están haciendo realmente los microbios en un momento dado. Aquí es donde entran en juego las "ómicas" funcionales, como la metabolómica y la transcriptómica.

La metabolómica es el estudio a gran escala de las pequeñas moléculas, o metabolitos, presentes en una muestra biológica (como heces, sangre u orina) (9). Dado que la microbiota intestinal es una de las fábricas metabólicas más activas del cuerpo, el perfil metabolómico fecal refleja en gran medida su actividad. Esta técnica ofrece una lectura directa de la función del ecosistema, midiendo los productos finales de las vías metabólicas microbianas.

El análisis metabolómico puede cuantificar metabolitos clave cuya presencia o ausencia tiene profundas implicaciones para la salud del huésped. Por ejemplo, puede medir directamente los niveles de AGCC como el butirato, proporcionando una evaluación funcional que es más relevante clínicamente que simplemente saber si las bacterias productoras de butirato están presentes (10). También puede analizar el perfil de los ácidos biliares, determinando si la microbiota está convirtiendo eficientemente los ácidos biliares primarios en secundarios. La metabolómica puede identificar metabolitos derivados de la microbiota que tienen efectos sistémicos, como el trimetilamina N-óxido (TMAO), un compuesto asociado con el riesgo cardiovascular, o los metabolitos de la vía de la quinurenina, que influyen en la neuroinflamación. Por lo tanto, la metabolómica cierra la brecha entre la composición del microbioma y el fenotipo del huésped.

La transcriptómica (o metatranscriptómica) y la proteómica (o metaproteómica) añaden otra capa de información funcional. Mientras que la metagenómica nos dice qué genes están presentes en el genoma de los microbios, la metatranscriptómica nos dice qué genes se están transcribiendo activamente a ARN mensajero (ARNm) en un momento dado (11). La metaproteómica va un paso más allá e identifica las proteínas que se están produciendo realmente. Estas técnicas proporcionan una instantánea dinámica de la respuesta de la comunidad microbiana a las condiciones ambientales, como un cambio en la dieta o la introducción de un fármaco. Por ejemplo, podrían revelar si las bacterias están activando genes de virulencia o vías metabólicas específicas en respuesta a la inflamación del huésped.

Sin embargo, estas "ómicas" funcionales también presentan desafíos significativos. La metatranscriptómica y la metaproteómica son técnicamente exigentes, costosas y el análisis de sus datos es extremadamente complejo debido a la inestabilidad del ARNm y la vastedad del proteoma. La metabolómica, aunque más madura, se enfrenta al desafío de distinguir los metabolitos producidos por la microbiota de los producidos por el huésped o los derivados directamente de la dieta. A pesar de estas complejidades, la integración de múltiples capas

"ómicas" es el futuro de la investigación del microbioma, ya que proporciona una visión holística desde el gen hasta la función y el impacto en el huésped.

13.4. Integrando Datos Ómicos y Clínicos para una Medicina Paliativa Personalizada

El objetivo final de recopilar esta vasta cantidad de datos "ómicos" es traducirlos en conocimiento clínicamente procesable que pueda guiar una medicina paliativa más personalizada. El desafío actual es pasar de las asociaciones estadísticas a nivel de población (ej. "los pacientes con caquexia tienden a tener menos butirato") a una predicción y una intervención a nivel individual (12). Esto requiere la integración de los datos del microbioma (composición y función) con los datos clínicos del paciente (diagnóstico, comorbilidades, medicación, nutrición) y los datos fisiológicos del huésped (marcadores de inflamación, estado inmunitario). El uso de la inteligencia artificial y los algoritmos de aprendizaje automático es esencial para identificar patrones significativos en estos conjuntos de datos de alta dimensionalidad.

Imaginemos un futuro cercano en la práctica paliativa. Un paciente con cáncer de páncreas desarrolla diarrea severa tras un ciclo de quimioterapia. En lugar de un tratamiento empírico, se realiza un rápido análisis metagenómico de una muestra fecal. El análisis revela no solo una disbiosis severa, sino también la presencia de genes de virulencia específicos de *Klebsiella pneumoniae* y una depleción de las vías de producción de butirato. Este perfilado integral proporciona un diagnóstico de precisión: una diarrea impulsada por un patobionte en el contexto de una barrera intestinal debilitada. El tratamiento podría entonces ser doble: un antibiótico de espectro estrecho o una terapia con fagos dirigida a *Klebsiella*, junto con la administración de un postbiótico de butirato para ayudar a reparar la barrera.

Otro escenario podría ser la personalización de la inmunoterapia. Antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de puntos de control, un análisis del microbioma podría estratificar a los pacientes en respondedores y no respondedores probables. Para un paciente con un perfil de microbioma "no favorable", se podría considerar una intervención previa, como un curso de prebióticos o incluso un TMF de un donante respondedor, para "preparar" al sistema inmunitario y aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento (13). Este enfoque proactivo de "optimización del microbioma" podría mejorar drásticamente los resultados de las terapias oncológicas en el entorno paliativo.

Para que esta visión se haga realidad, se necesitan superar varios obstáculos. Es imperativo establecer bases de datos de referencia robustas del microbioma en poblaciones de pacientes paliativos, ya que su perfil microbiano es probablemente muy diferente al de los adultos sanos jóvenes que componen la mayoría de los estudios actuales. Se deben desarrollar pruebas diagnósticas "ómicas" que sean rápidas, asequibles y clínicamente validadas. Y, lo que es más importante, se necesitan ensayos clínicos prospectivos que demuestren que las intervenciones guiadas por el perfil del microbioma conducen a mejores resultados para los pacientes (14). Aunque todavía estamos en las primeras etapas, la integración de la evaluación del microbioma en el cuidado paliativo promete marcar el comienzo de una nueva era de medicina de precisión, donde las intervenciones pueden ser adaptadas a la ecología interna única de cada paciente para maximizar el confort y la calidad de vida.

Referencias

1. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. World J Gastroenterol. 2015 Aug 7;21(29):8787-803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.

2. Lamont JT. The oral-gut axis: implications for the clinician. J Clin Gastroenterol. 2011 Nov-Dec;45 Suppl:S1-2. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31823577d6.

3. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. Gut. 2020 Aug;69(8):1510-1519. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204.

4. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, Morton JT, Gonzalez A, Ackermann G, et al. American Gut: an Open Platform for Citizen Science Microbiome Research. mSystems. 2018 May 15;3(3):e00031-18. DOI: 10.1128/mSystems.00031-18.

5. Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, Mediannikov O, Drancourt M, Raoult D. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. Clin Microbiol Rev. 2015 Jan;28(1):208-36. DOI: 10.1128/CMR.00110-14.

6. Johnson JS, Spakowicz DJ, Hong BY, Petersen LM, Demkowicz P, Chen L, et al. Evaluation of 16S rRNA gene sequencing for species and strain-level microbiome analysis. Nat Commun. 2019 Nov 4;10(1):5029. DOI: 10.1038/s41467-019-13036-1.

7. Quince C, Walker AW, Simpson JT, Loman NJ, Segata N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. Nat Biotechnol. 2017 Sep 12;35(9):833-844. DOI: 10.1038/nbt.3935.

8. Chiu L, Bazin T, Truchetet ME, Schaeverbeke T, Richez C, Barnetche T. Protective and risk factors for poor outcome in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2020 Aug 26;9(9):2775. DOI: 10.3390/jcm9092775.

9. Wishart DS. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. Nat Rev Drug Discov. 2019 Jun;18(6):473-489. DOI: 10.1038/s41573-019-0024-5.

10. Vernocchi P, Gili T, Conte F, Del Chierico F, Giammarco M, Furlanello C, et al. A specific gut microbiota signature is associated with the clinical status in coeliac children. BMC Med. 2020 Nov 3;18(1):310. DOI: 10.1116/s12916-020-01783-y.

11. Heyer R, Schallert K, Zoun R, Becher B, Saake G, Benndorf D. Challenges and perspectives of metaproteomic data analysis. J Biotechnol. 2017 Jul 10;261:24-36. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2017.07.019.

12. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. Nat Med. 2018 Apr;24(4):392-400. DOI: 10.1038/nm.4517.

13. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, Rodrigues RR, Chauvin JM, Morrison RM, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. Science. 2021 Feb 5;371(6529):595-602. DOI: 10.1126/science.abf3363.

14. Vargo-Gogola T, Fomete T, van der Mei HC, Busscher HJ, de Vries J, de Vos P. Challenges and opportunities for the clinical translation of microbiome science. Trends Microbiol. 2021 Jul;29(7):594-606. DOI: 10.1016/j.tim.2020.11.011.

CAPÍTULO XIV

Biomarcadores microbianos para pronóstico y personalización de cuidados

CAPÍTULO XIV

14.1. El Microbioma como Sensor de la Salud del Huésped: Conceptos de Biomarcadores

Un biomarcador es una característica que se puede medir objetivamente y evaluar como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (1). En la medicina moderna, los biomarcadores son herramientas indispensables que ayudan en el diagnóstico, la estratificación del riesgo, la monitorización de la enfermedad y la predicción de la respuesta al tratamiento. El microbioma intestinal, con su íntima conexión con la fisiología del huésped y su notable sensibilidad a las perturbaciones, está idealmente posicionado para servir como una fuente rica y dinámica de biomarcadores. Actúa como un "sensor" integrado que refleja no solo la salud del tracto gastrointestinal, sino también la del sistema inmunitario, el estado metabólico e incluso la función neurológica del huésped (2). La capacidad de "leer" las señales de este sensor a través de las tecnologías ómicas abre una nueva dimensión para la evaluación de pacientes en cuidados paliativos.

Los biomarcadores derivados del microbioma pueden clasificarse en varias categorías. Los biomarcadores de **diagnóstico** o de **riesgo** ayudan a identificar una enfermedad o la susceptibilidad a ella. Los biomarcadores de **pronóstico** proporcionan información sobre el curso probable de la enfermedad, independientemente del tratamiento, ayudando a predecir resultados como la supervivencia o el declive funcional. Los biomarcadores **predictivos**, por otro lado, predicen la probabilidad de respuesta (o toxicidad) a una terapia específica, lo que es fundamental para la medicina personalizada. Finalmente, los biomarcadores de **seguimiento** se utilizan para monitorizar la progresión de la enfermedad o la respuesta a una intervención a lo largo del tiempo (3). En el contexto paliativo, los biomarcadores pronósticos y predictivos son de particular interés para guiar las conversaciones sobre los objetivos del cuidado y para optimizar las terapias de control de síntomas.

La ventaja del microbioma como fuente de biomarcadores radica en su accesibilidad y su naturaleza dinámica. Las muestras fecales, que contienen un reflejo representativo de la comunidad microbiana del colon, pueden obtenerse de forma no invasiva. A diferencia de los biomarcadores genéticos del huésped, que son estáticos, el microbioma es plástico y cambia en respuesta a la dieta, los fármacos, la progresión de la enfermedad y otras exposiciones

ambientales. Esta plasticidad permite que actúe como un indicador en tiempo real del estado fisiológico del paciente. Por ejemplo, un cambio agudo en la composición del microbioma podría ser un signo temprano de una infección inminente o de una respuesta inflamatoria sistémica, potencialmente antes de que otros signos clínicos se manifiesten.

La búsqueda de biomarcadores microbianos puede centrarse en diferentes niveles de información biológica. Los biomarcadores de **composición** se basan en la presencia o ausencia, o en la abundancia relativa, de taxones microbianos específicos (ej. una baja abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* como marcador de inflamación). Los biomarcadores **funcionales** se basan en la presencia de genes o vías metabólicas específicas en el metagenoma. Sin embargo, los biomarcadores más potentes suelen ser los **metabólicos**, que miden los productos de la actividad microbiana (ej. los niveles de butirato o de ácidos biliares secundarios) (4). Estos últimos son a menudo más representativos de la función real del ecosistema y de su impacto en la fisiología del huésped, y por lo tanto, pueden tener una correlación más fuerte con los resultados clínicos.

14.2. Biomarcadores Pronósticos: Firmas de Fragilidad y Supervivencia

Una de las áreas de investigación más activas es la identificación de firmas microbianas que puedan servir como biomarcadores pronósticos de la salud general, la fragilidad y la mortalidad. Múltiples estudios en poblaciones de adultos mayores han demostrado consistentemente que una baja diversidad alfa en el microbioma intestinal es un fuerte predictor de resultados adversos, incluyendo un aumento de la fragilidad, una mayor incidencia de hospitalizaciones y una mayor mortalidad por todas las causas (5). La pérdida de diversidad refleja un ecosistema empobrecido y menos resiliente, incapaz de realizar funciones metabólicas e inmunológicas clave. Este simple índice de diversidad podría, por tanto, servir como un biomarcador general de la "edad biológica" del intestino y de la vulnerabilidad del huésped.

Más allá de la diversidad general, se han identificado patrones de composición específicos asociados con una trayectoria de envejecimiento saludable frente a una no saludable. Un envejecimiento saludable se ha asociado con un microbioma que retiene una alta abundancia de comensales productores de butirato, como *Faecalibacterium* y *Eubacterium*. Por el contrario, un perfil de disbiosis caracterizado por la pérdida de estos comensales y el

enriquecimiento de patobiontes proinflamatorios y una mayor variabilidad en la composición de persona a persona a lo largo del tiempo, se asocia con un declive más rápido de la salud (6). Estas firmas microbianas de "fragilidad" podrían ser utilizadas en el futuro para identificar a los pacientes paliativos con mayor riesgo de un deterioro clínico acelerado, permitiendo una planificación de cuidados más proactiva.

En el entorno de los cuidados intensivos, que comparte muchas similitudes fisiopatológicas con el estado terminal, la disbiosis intestinal se ha establecido como un predictor independiente de malos resultados. Los pacientes en la UCI que desarrollan una "monocultura" en su microbioma, a menudo dominada por un único patógeno oportunista como *Enterococcus faecalis* o *Staphylococcus aureus*, tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar sepsis y una mayor mortalidad (7). La pérdida de comensales anaerobios clave es un evento temprano que predice qué pacientes desarrollarán posteriormente una disfunción multiorgánica. Extrapolando estos hallazgos, el monitoreo del microbioma en pacientes paliativos hospitalizados podría ayudar a identificar a aquellos en riesgo inminente de sepsis de origen intestinal.

Aunque la mayoría de estos estudios se han centrado en poblaciones de ancianos o de cuidados intensivos, sus implicaciones para los cuidados paliativos son directas. El estado terminal es, en muchos aspectos, la culminación de la fragilidad y la disfunción fisiológica. Es altamente probable que firmas microbianas similares —baja diversidad, pérdida de productores de butirato, dominio de patobiontes— sean potentes biomarcadores pronósticos de la supervivencia a corto plazo en esta población. La validación de estos biomarcadores en cohortes de pacientes paliativos es un paso necesario. Si se confirma, un análisis del microbioma podría convertirse en una herramienta objetiva para complementar la evaluación clínica del pronóstico, ayudando a guiar conversaciones difíciles pero esenciales sobre los objetivos del cuidado y la planificación del final de la vida.

14.3. Biomarcadores Predictivos: Personalización de Terapias Paliativas

El potencial más transformador de los biomarcadores microbianos reside en su capacidad para predecir la respuesta a terapias específicas, permitiendo una verdadera personalización del cuidado paliativo. Como se ha discutido ampliamente, el campo donde esto está más avanzado es la oncología. La composición del microbioma intestinal antes del tratamiento se ha

convertido en uno de los biomarcadores predictivos más fuertes de la respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) (8). La presencia de géneros como *Akkermansia*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* se asocia consistentemente con una mayor probabilidad de respuesta tumoral. Este conocimiento ya está siendo trasladado a ensayos clínicos que buscan modular el microbioma (por ejemplo, con TMF o probióticos) en pacientes con un perfil "no favorable" para mejorar sus posibilidades de beneficiarse de la inmunoterapia.

De manera similar, el microbioma puede predecir la toxicidad de los tratamientos contra el cáncer. Por ejemplo, una baja diversidad o la ausencia de ciertas bacterias productoras de butirato puede predecir un mayor riesgo de desarrollar colitis grave inducida por los ICI (9). En el caso de la quimioterapia, el perfil del microbioma puede predecir la severidad de la diarrea y la mucositis. En el futuro, un paciente podría ser perfilado antes de la quimioterapia, y si se identifica un microbioma de "alto riesgo de toxicidad", se podrían implementar medidas profilácticas, como la suplementación con butirato o probióticos específicos, para mitigar los efectos adversos esperados, mejorando así la tolerancia al tratamiento y la calidad de vida.

Más allá de la oncología, los biomarcadores microbianos podrían personalizar el manejo de los síntomas comunes. La respuesta a los opioides, por ejemplo, es notoriamente variable. Parte de esta variabilidad podría explicarse por el farmacomicrobioma. Un análisis del microbioma que identifique la presencia de bacterias con alta actividad β-glucuronidasa podría predecir qué pacientes tendrán una mayor exposición al fármaco y, por tanto, un mayor riesgo de toxicidad (10). Este conocimiento podría guiar una dosificación más precisa de los opioides desde el inicio, evitando largos periodos de prueba y error.

Incluso las intervenciones nutricionales podrían ser personalizadas. La respuesta glucémica a los alimentos es altamente individual y se ha demostrado que es predecible a partir del perfil del microbioma de una persona (11). De manera similar, la respuesta a la suplementación con fibra o prebióticos depende de la presencia de las bacterias capaces de fermentarlos. Un análisis funcional del microbioma podría identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de un prebiótico específico, como la inulina, frente a otro, como los GOS. Esto permitiría pasar de recomendaciones dietéticas genéricas a prescripciones nutricionales de precisión, optimizadas para el ecosistema intestinal único de cada paciente y diseñadas para maximizar la producción de metabolitos beneficiosos.

Tabla 14.1: Ejemplos de Biomarcadores Microbianos Potenciales en Cuidados Paliativos.

Tipo de biomarcador	Firma microbiana / metabólica	Asociación clínica	Implicación potencial en paliativos
Pronóstico	Baja diversidad alfa del microbioma intestinal.	Aumento de la fragilidad y la mortalidad por todas las causas en ancianos.	Estratificación del riesgo y planificación de cuidados personalizados.
Pronóstico	Dominio de patobiontes (ej. *Enterococcus*) en la UCI.	Mayor riesgo de sepsis y mortalidad en pacientes críticos.	Identificación temprana de pacientes en riesgo inminente de deterioro infeccioso.
Predictivo	Alta abundancia de *Akkermansia* / *Bifidobacterium*.	Mayor probabilidad de respuesta a la inmunoterapia (ICI).	Selección de candidatos para inmunoterapia; guía para la modulación del microbioma.
Predictivo	Perfil de ácidos biliares con elevada relación primarios/secundarios.	Mayor riesgo de recurrencia de infección por *Clostridioides difficile*.	Orientación en la selección de terapias para rCDI (ej. TMF vs. LBP).

La incorporación de biomarcadores microbianos en la práctica paliativa ofrece una oportunidad única para avanzar hacia un modelo de medicina más precisa y personalizada en el final de la vida. Al permitir la estratificación de riesgos, la predicción de respuestas terapéuticas y la identificación temprana de complicaciones, estos indicadores trascienden la función diagnóstica clásica para convertirse en herramientas de planificación clínica integral. Aunque la validación de muchos de ellos aún requiere estudios multicéntricos y estandarización metodológica, su potencial traslacional es evidente: integrar la ecología

microbiana en la toma de decisiones podría optimizar no solo la eficacia de las intervenciones, sino también el confort y la calidad de vida de los pacientes en contextos de alta vulnerabilidad. En este sentido, los biomarcadores microbianos se perfilan como un eje estratégico de la medicina paliativa del futuro, donde la biología del microbioma se convierte en guía para decisiones más humanas y efectivas.

14.4. Del Descubrimiento a la Clínica: Desafíos en la Validación de Biomarcadores Microbianos

A pesar del enorme potencial, el camino para trasladar un biomarcador microbiano desde la fase de descubrimiento en la investigación hasta su uso rutinario en la práctica clínica es largo y está lleno de desafíos (12). El primer gran obstáculo es la necesidad de validación en cohortes de pacientes que sean grandes, prospectivas y diversas. Muchos de los biomarcadores propuestos se han descubierto en estudios pequeños y retrospectivos. Es esencial confirmar estas asociaciones en grupos de pacientes más grandes y heterogéneos para asegurar que los hallazgos son robustos y generalizables. Estas cohortes de validación deben ser específicas para la población de interés; un biomarcador de fragilidad validado en una cohorte de ancianos de la comunidad puede no ser directamente aplicable a una población de pacientes paliativos con cáncer.

La estandarización de los métodos es otro desafío crítico. Desde la recolección y el almacenamiento de las muestras de heces, pasando por la extracción del ADN, los protocolos de secuenciación y las herramientas bioinformáticas utilizadas para el análisis, existen variaciones significativas entre los laboratorios que pueden afectar a los resultados (13). Para que un biomarcador sea clínicamente útil, debe ser reproducible y fiable independientemente de dónde se realice la prueba. Se están realizando esfuerzos internacionales para estandarizar estos métodos, pero aún queda mucho trabajo por hacer antes de que se pueda garantizar la consistencia entre diferentes plataformas de análisis.

Un desafío fundamental en la investigación del microbioma es distinguir la correlación de la causalidad. El hecho de que un perfil microbiano se asocie con un resultado clínico no significa necesariamente que lo cause. La disbiosis podría ser una consecuencia de la enfermedad en lugar de su causa. Para establecer la causalidad, se requieren estudios mecanicistas, a menudo utilizando modelos animales gnotobióticos (libres de gérmenes) que pueden ser colonizados con microbiotas humanas específicas para ver si se transfiere el fenotipo (14). Además, los

ensayos de intervención en humanos (como los ensayos con TMF o probióticos) que demuestran que la modificación del microbioma cambia el resultado clínico son la prueba definitiva de una relación causal.

Finalmente, para que un biomarcador sea clínicamente útil, debe tener un punto de corte claro y una utilidad demostrada para la toma de decisiones. No es suficiente saber que una baja diversidad es "mala"; un clínico necesita saber qué nivel de diversidad se considera críticamente bajo y qué acción específica debe tomar en respuesta a ese resultado. El desarrollo de biomarcadores microbianos debe ir de la mano del desarrollo de las intervenciones que puedan modularlos. El camino a seguir requiere una estrecha colaboración entre investigadores básicos, bioinformáticos, epidemiólogos y clínicos para superar estos desafíos. Aunque la implementación a gran escala aún está en el horizonte, el campo está avanzando a un ritmo sin precedentes, y es probable que los primeros biomarcadores microbianos validados comiencen a entrar en la práctica paliativa especializada en la próxima década.

Referencias

1. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? Curr Opin HIV AIDS. 2010 Nov;5(6):463-6. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.

2. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared signatures. Nat Commun. 2017 Nov 29;8(1):1784. DOI: 10.1038/s41467-017-01973-8.

3. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. Exp Biol Med (Maywood). 2018 Feb;243(3):213-221. DOI: 10.1177/1535370217750088.

4. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. Genome Med. 2016 Apr 27;8(1):51. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y.

5. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature. 2012 Aug 9;488(7410):178-84. DOI: 10.1038/nature11319.

6. Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, Patwardhan S, Wied M, Lapidus J, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. Nat Metab. 2021 Feb;3(2):274-286. DOI: 10.1038/s42255-021-00348-0.

7. Agudelo-Ochoa GM, Valdés-Duque BE, Giraldo-Giraldo NA, Jaillier-Ramírez AM, Giraldo-Villa A, Acevedo-Castaño I, et al. Gut Microbiota Profiles in Critically Ill Patients, Potential Biomarkers and Risk Variables for Sepsis. Gut Microbes. 2020 Nov 9;12(1):1-16. DOI: 10.1080/19490976.2020.1811632.

8. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. DOI: 10.1126/science.aan4236.

9. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. The gut microbiota sounds the alarm: a new player in the control of colitis induced by checkpoint inhibitors. Gut. 2017 Oct;66(10):1897-1898. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313411.

10. Lu H, Zhang Y, Li P, Chen Z, You Z. The Gut Microbiota and Opioids: A New Player in the Field of Opioid-Induced Side Effects. Front Cell Infect Microbiol. 2021 May 28;11:676104. DOI: 10.3389/fcimb.2021.676104.

11. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. Cell. 2015 Nov 19;163(5):1079-1094. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.001.

12. Schipper K, Akbari P, Rekker K, van der Loos M, Keijser B, de Vos WM. The clinical potential of the microbiome in palliative care. Lancet Healthy Longev. 2021 May;2(5):e298-e306. DOI: 10.1016/S2666-7568(21)00067-1.

13. Adur T, Lenehan PJ, Gonsalves L, Bai X. The role of gut microbiome in cancer immunotherapy: what the clinician needs to know. J Gastrointest Oncol. 2021 Jun;12(Suppl 1):S14-S26. DOI: 10.21037/jgo-20-333.

14. Marotz C, Knight R. The gut microbiota and aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021 Dec 25;76(12):2111-2118. DOI: 10.1093/gerona/glab104.

CAPÍTULO XV

Inteligencia artificial y big data en microbioma y cuidados paliativos

CAPÍTULO XV

15.1. El Desafío del Big Data en la Investigación del Microbioma

La aplicación de tecnologías ómicas como la metagenómica, la transcriptómica y la metabolómica a la investigación del microbioma ha generado una explosión de datos a una escala sin precedentes. Un solo estudio de metagenómica de escopeta puede generar terabytes de datos de secuencias de ADN, conteniendo millones de genes únicos de miles de especies microbianas diferentes (1). Este volumen masivo de información se conoce como "big data", y se caracteriza no solo por su tamaño (volumen), sino también por su complejidad (variedad) y la velocidad a la que se genera (velocidad). La naturaleza de estos datos es de alta dimensionalidad, lo que significa que el número de variables (por ejemplo, la abundancia de cada bacteria o cada gen) es mucho mayor que el número de muestras (pacientes) en la mayoría de los estudios. Esta complejidad inherente supera con creces la capacidad de los métodos estadísticos tradicionales, que fueron diseñados para analizar conjuntos de datos mucho más pequeños y simples.

El análisis de datos del microbioma presenta desafíos estadísticos únicos. La composición de la microbiota es inherentemente interdependiente; un aumento en la abundancia de una especie necesariamente significa una disminución en otra, lo que se conoce como datos composicionales. Además, la distribución de los datos es típicamente no normal y muy dispersa, con muchas especies que son raras y están ausentes en la mayoría de las muestras (2). Los métodos estadísticos convencionales, como la prueba t de Student o el ANOVA, no son adecuados para este tipo de datos y pueden llevar a conclusiones erróneas. Por ejemplo, realizar miles de pruebas de asociación individuales (una para cada bacteria) aumenta masivamente el riesgo de encontrar falsos positivos debido a la comparación múltiple, un problema que requiere correcciones estadísticas rigurosas.

Para dar sentido a esta complejidad, es necesario pasar de un análisis univariado (mirar una bacteria a la vez) a un enfoque multivariado que pueda capturar las intrincadas interacciones y patrones dentro del ecosistema microbiano en su conjunto. El objetivo no es solo identificar una única bacteria asociada con una enfermedad, sino descubrir "firmas" o "perfiles" de disbiosis que involucren a múltiples taxones y vías funcionales. La disbiosis rara vez es el resultado de un solo cambio, sino de un colapso en la red de interacciones ecológicas (3).

Identificar estos patrones sutiles pero significativos en un mar de ruido estadístico es una tarea computacionalmente intensiva que requiere el poder de la inteligencia artificial y el aprendizaje automático.

En el contexto paliativo, este desafío se magnifica. Los pacientes al final de la vida tienen una fisiología compleja y están expuestos a múltiples factores de confusión, como la polifarmacia, las comorbilidades y los estados nutricionales variables, todos los cuales influyen en el microbioma. Aislar la señal del microbioma que se relaciona específicamente con un resultado clínico (como la respuesta al dolor o la progresión de la caquexia) de todo este ruido de fondo es extremadamente difícil (4). Es precisamente para resolver este tipo de problemas complejos y multivariados para los que se han desarrollado las herramientas de la inteligencia artificial, ofreciendo una vía para transformar el big data del microbioma en conocimiento clínico procesable.

15.2. Inteligencia Artificial (IA) y Aprendizaje Automático (Machine Learning) en el Análisis de la Disbiosis

La inteligencia artificial (IA) es un campo amplio de la informática dedicado a la creación de sistemas que pueden realizar tareas que normalmente requieren inteligencia humana, como el aprendizaje, el razonamiento y la percepción. El aprendizaje automático (Machine Learning, ML) es una subdisciplina de la IA que se centra en el desarrollo de algoritmos que permiten a los ordenadores aprender patrones a partir de los datos sin ser programados explícitamente para ello (5). En lugar de seguir un conjunto de reglas predefinidas, un modelo de ML es "entrenado" con un conjunto de datos, a partir del cual aprende a hacer predicciones o clasificaciones sobre datos nuevos y no vistos. Esta capacidad de descubrir patrones complejos es exactamente lo que se necesita para analizar los datos del microbioma.

Los algoritmos de ML se pueden dividir a grandes rasgos en dos categorías: supervisados y no supervisados. En el **aprendizaje supervisado**, el algoritmo se entrena con un conjunto de datos etiquetado. Por ejemplo, se le proporcionan los datos del microbioma de un grupo de pacientes junto con sus resultados clínicos (ej. "respondedor a la inmunoterapia" vs. "no respondedor"). El algoritmo aprende a identificar la firma microbiana que mejor distingue entre los dos grupos. Una vez entrenado, el modelo puede tomar los datos del microbioma de un nuevo paciente y predecir a qué grupo es más probable que pertenezca (6). Ejemplos de

algoritmos supervisados incluyen los bosques aleatorios (Random Forests) y las máquinas de vectores de soporte (Support Vector Machines).

Por el contrario, el **aprendizaje no supervisado** se utiliza cuando los datos no están etiquetados. El objetivo es que el algoritmo descubra la estructura o los patrones ocultos en los propios datos. Por ejemplo, un algoritmo de agrupamiento (clustering) podría analizar los datos del microbioma de una cohorte de pacientes paliativos e identificar de forma autónoma que los pacientes se agrupan naturalmente en, digamos, tres "enterotipos" o perfiles de disbiosis distintos, sin que se le haya dicho de antemano qué buscar (7). Estos grupos descubiertos pueden luego ser investigados para ver si se correlacionan con diferentes trayectorias clínicas. Este enfoque es fundamental para la generación de nuevas hipótesis y el descubrimiento de subtipos de enfermedades previamente desconocidos.

Estos métodos de ML son excepcionalmente buenos para identificar las variables (taxones o genes microbianos) más importantes dentro de un conjunto de datos de alta dimensionalidad. Por ejemplo, un modelo de bosque aleatorio puede proporcionar una "puntuación de importancia de la variable" que clasifica a las bacterias según su poder predictivo para un resultado determinado (8). Esto permite a los investigadores reducir la complejidad del big data a un conjunto manejable de biomarcadores potenciales que luego pueden ser validados experimentalmente. En esencia, la IA y el ML actúan como un microscopio computacional que nos permite ver patrones en la ecología microbiana que son invisibles para el ojo humano o para las estadísticas tradicionales.

15.3. Construcción de Modelos Predictivos para la Práctica Paliativa

La verdadera promesa de la IA en este campo reside en su capacidad para construir modelos predictivos que integren múltiples capas de datos para guiar la práctica clínica paliativa. Un modelo de ML no se limita a analizar solo los datos del microbioma; su poder aumenta exponencialmente cuando puede aprender de la integración de datos ómicos, datos clínicos del registro de salud electrónico, información farmacológica, variables nutricionales y marcadores de laboratorio del huésped (9). Al combinar estas diversas fuentes de información, un modelo puede capturar una visión mucho más holística y precisa del estado del paciente, lo que permite predicciones más robustas y personalizadas.

Un ejemplo concreto es la construcción de un modelo para predecir el riesgo de sepsis de origen intestinal en pacientes paliativos hospitalizados. El modelo podría ser entrenado con datos de una cohorte de pacientes, incluyendo su perfil de microbioma diario, sus medicamentos (especialmente antibióticos y opioides), sus constantes vitales y sus marcadores de inflamación en sangre (como la proteína C reactiva y la procalcitonina). El algoritmo podría aprender a identificar una firma combinada —por ejemplo, una caída repentina en la diversidad del microbioma, el dominio de *Enterococcus*, un aumento de la procalcitonina y el uso de un antibiótico específico— que predice con alta probabilidad que el paciente desarrollará sepsis en las próximas 48 horas (10). Esta alerta temprana podría desencadenar una vigilancia más estrecha y una intervención precoz.

Otro modelo podría centrarse en la predicción de la respuesta a la inmunoterapia. Más allá de simplemente identificar las bacterias "buenas", un modelo de ML podría integrar datos del metagenoma (la presencia de vías inmunoestimuladoras), el metaboloma (los niveles de AGCC) y datos del huésped (como la carga mutacional del tumor y la expresión de PD-L1) para generar una puntuación de probabilidad de respuesta mucho más precisa que cualquier biomarcador por sí solo (11). Este tipo de herramienta de apoyo a la decisión podría ayudar a los oncólogos y a los equipos de cuidados paliativos a seleccionar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de estos tratamientos, a menudo tóxicos, y a evitar su uso fútil en aquellos con una baja probabilidad de respuesta.

La aplicación de la IA también puede extenderse al manejo de los síntomas. Se podrían desarrollar modelos para predecir la probabilidad de que un paciente desarrolle diarrea por *C. difficile* basándose en su microbioma basal y en el tipo de antibiótico que se le prescribe. De manera similar, se podrían construir modelos para predecir qué pacientes son más propensos a desarrollar tolerancia a los opioides o delirio. El hilo conductor de todas estas aplicaciones es el paso de una medicina reactiva a una medicina predictiva y proactiva. Al aprovechar el poder de la IA para integrar datos complejos, podemos anticipar las complicaciones antes de que ocurran y personalizar las intervenciones para prevenirlas, un objetivo central de los cuidados paliativos de alta calidad.

Tabla 15: Aplicaciones de la IA y el Aprendizaje Automático en el Microbioma Paliativo.

Aplicación clínica	Datos de entrada para el modelo de IA	Ejemplo de algoritmo de ML	Resultado / utilidad clínica
Descubrimiento de biomarcadores	Datos del microbioma (metagenoma, 16S) de cohortes de pacientes.	Aprendizaje no supervisado (*clustering*) para identificar enterotipos; bosques aleatorios para priorizar taxones relevantes.	Identificación de nuevas firmas de disbiosis asociadas a la enfermedad.
Predicción del pronóstico	Datos del microbioma + datos clínicos (edad, comorbilidades) + marcadores de laboratorio.	Modelos de supervivencia (ej. Cox-ML) para estimar mortalidad.	Estratificación del riesgo y apoyo a la planificación de cuidados.
Predicción de respuesta a terapia	Datos del microbioma + datos tumorales (genómica) + datos del huésped (estado inmune).	Clasificadores supervisados (ej. SVM) para distinguir "respondedores" de "no respondedores".	Selección personalizada de pacientes para inmunoterapia u otras terapias dirigidas.
Predicción de efectos adversos	Datos del microbioma + datos farmacológicos (tipo de fármaco, dosis) + datos clínicos.	Modelos de regresión para anticipar la severidad de un síntoma (ej. diarrea).	Guía para la profilaxis y el manejo proactivo de la toxicidad.

La incorporación de la inteligencia artificial al estudio del microbioma en cuidados paliativos marca un punto de inflexión hacia una medicina verdaderamente predictiva y personalizada. Al integrar datos microbianos con información clínica, farmacológica y genómica, los modelos

de *machine learning* permiten no solo identificar firmas de disbiosis con valor pronóstico, sino también anticipar la respuesta a tratamientos e incluso predecir toxicidades antes de que se manifiesten clínicamente. Este enfoque traslacional abre la posibilidad de optimizar decisiones terapéuticas en tiempo real, reduciendo la incertidumbre y adaptando la intervención al perfil único de cada paciente. Aunque aún persisten retos en cuanto a estandarización, validación y ética del manejo de datos, la convergencia entre microbioma e inteligencia artificial se perfila como una de las herramientas más prometedoras para transformar los cuidados paliativos en un escenario de mayor precisión, eficacia y humanidad.

15.4. El Futuro: Hacia una IA Integrada en la Toma de Decisiones Clínicas

La transición de los modelos predictivos de IA desde la investigación a la implementación rutinaria en la toma de decisiones clínicas es el último y más desafiante paso. Uno de los mayores obstáculos es el problema de la "caja negra" (black box). Muchos modelos de ML, especialmente las redes neuronales profundas (deep learning), son extremadamente complejos y no es inmediatamente obvio cómo llegan a una predicción determinada (12). Para que los clínicos confíen e incorporen estos modelos en su práctica, necesitan entender el razonamiento detrás de las predicciones. Esto ha impulsado el desarrollo de la "IA explicable" (Explainable AI, XAI), que son técnicas que buscan hacer que los modelos sean más transparentes e interpretables, mostrando, por ejemplo, qué características específicas del microbioma o del paciente fueron las más influyentes en una predicción particular.

La validación externa y la demostración del impacto clínico son requisitos indispensables. Un modelo desarrollado y validado en una cohorte de un solo hospital debe demostrar que mantiene su rendimiento predictivo cuando se aplica a datos de diferentes hospitales y poblaciones de pacientes. Este es un listón muy alto que muchos modelos de investigación no logran superar (13). En última instancia, la prueba de oro es un ensayo clínico prospectivo que demuestre que el uso de un modelo de IA para guiar las decisiones clínicas conduce a mejores resultados para los pacientes (por ejemplo, una menor incidencia de sepsis o una mayor tasa de respuesta a la terapia) en comparación con el estándar de atención actual.

La integración técnica de estos sistemas en el flujo de trabajo clínico es otro desafío logístico. Los modelos de IA necesitan acceso en tiempo real a los datos del registro de salud electrónico y a los resultados de las pruebas ómicas. Se deben desarrollar plataformas de software que

puedan procesar estos datos, ejecutar el modelo y presentar los resultados al clínico de una manera clara, concisa y procesable en el punto de atención (14). Esto requiere una inversión significativa en infraestructura de TI y una estrecha colaboración entre científicos de datos, desarrolladores de software y profesionales de la salud.

Finalmente, el uso de la IA en la planificación del final de la vida plantea importantes consideraciones éticas. ¿Cómo se debe comunicar a un paciente una predicción de pronóstico generada por un algoritmo? ¿Cómo nos aseguramos de que estos modelos no perpetúen los sesgos existentes en los datos con los que fueron entrenados? Es crucial que la IA se utilice como una herramienta de apoyo a la decisión para aumentar la capacidad del clínico, y no para reemplazar el juicio clínico, la empatía y la comunicación humana, que siempre serán el núcleo de los cuidados paliativos (15). A pesar de estos desafíos, la convergencia del big data del microbioma y la IA tiene el potencial de marcar el comienzo de una era de cuidados paliativos verdaderamente predictivos y personalizados, donde las intervenciones pueden ser adaptadas con una precisión sin precedentes para maximizar la calidad de vida hasta el final.

Referencias

1. Escobar-Zepeda A, Sanchez-Flores A, Quince C. Benchmarking of Meta-Genomic Assemblers Reveals Key Factors for Improving Assembly. Front Genet. 2018 Sep 26;9:358. DOI: 10.3389/fgene.2018.00358.

2. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, Egozcue JJ. Microbiome Datasets Are Compositional: And This Is Not Optional. Front Microbiol. 2017 Nov 15;8:2224. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02224.

3. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012 Sep 13;489(7415):220-30. DOI: 10.1038/nature11550.

4. Tierney BT, Tan Y, Zhelyabovska V, Tan H, Bas-Tveter E, Maffei VJ, et al. A collection of over 1,500 gut microbiome profiles from a cohort of healthy individuals. Gut Microbes. 2021 Jan-Dec;13(1):1-11. DOI: 10.1080/19490976.2021.1925348.

5. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. Science. 2015 Jul 17;349(6245):255-60. DOI: 10.1126/science.aaa8415.

6. Topçiu-Shuip F, A-S A. A review of machine learning algorithms for biomedical data analysis. J Biomed Inform. 2020 Apr;104:103394. DOI: 10.1016/j.jbi.2020.103394.

7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011 May 12;473(7346):174-80. DOI: 10.1038/nature09944.

8. Breiman L. Random forests. Machine learning. 2001;45(1):5-32. DOI: 10.1023/A:1010933404324.

9. Sun Y, Zhu S, Ma F, Zhou N, Zhang Y. Application of big data in the medical field: a narrative review. J Thorac Dis. 2021 Sep;13(9):5550-5561. DOI: 10.21037/jtd-21-955.

10. Shickel B, Loftus TJ, Adhikari L, Ozrazgat-Baslanti T, Bihorac A, Rashidi P. DeepSOFA: A Deep Learning Approach for Predicting Sepsis-3 in the ICU. Proc IEEE Int Conf Data Sci Adv Anal. 2017:1-10. DOI: 10.1109/DSAA.2017.63.

11. Hsieh C, Ni Y, Li E, Lu S, Li C, Hsiao C. Integrating gut microbiota and host transcriptomics to predict immunotherapy response in non-small cell lung cancer. NPJ Precis Oncol. 2021 Mar 18;5(1):24. DOI: 10.1038/s41698-021-00164-1.

12. Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. Nat Mach Intell. 2019 May;1(5):206-215. DOI: 10.1038/s42256-019-0048-x.

13. Vollmer S, Mateen BA, Bohner G, Király FJ, Ghani R, Jonsson P, et al. Machine learning and artificial intelligence research for patient benefit: 20 critical questions on transparency, replicability, ethics, and effectiveness. BMJ. 2020 Mar 20;368:l6927. DOI: 10.1136/bmj.l6927.

14. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. N Engl J Med. 2019 Apr 4;380(14):1347-1358. DOI: 10.1056/NEJMra1814259.

15. Parikh RB, Teeple S, Navathe AS. Addressing bias in artificial intelligence in health care. JAMA. 2019 Dec 24;322(24):2377-2378. DOI: 10.1001/jama.2019.18058.

CAPÍTULO XVI

Modelos animales y estudios clínicos: hallazgos y limitaciones actuales

CAPÍTULO XVI

16.1. Modelos Animales: De la Causalidad a las Limitaciones Traslacionales

Gran parte de nuestra comprensión mecanicista de cómo el microbioma influye en la fisiología del huésped proviene de la investigación en modelos animales, principalmente en roedores. La herramienta más poderosa en este campo son los animales gnotobióticos, específicamente los ratones libres de gérmenes (germ-free, GF) (1). Criados en un ambiente completamente estéril, estos ratones carecen de cualquier microorganismo, lo que proporciona una "pizarra en blanco" para estudiar el impacto de la colonización microbiana. Los estudios comparativos entre ratones GF y sus contrapartes convencionales han sido fundamentales para demostrar que el microbioma es esencial para el desarrollo normal del sistema inmunitario, la arquitectura intestinal y la función metabólica. Por ejemplo, los ratones GF tienen un sistema inmunitario mucosal subdesarrollado y son altamente susceptibles a las infecciones, demostrando el papel crucial de la estimulación comensal.

El poder de los modelos gnotobióticos se extiende a la capacidad de establecer relaciones de causalidad, un paso que es casi imposible de dar solo con estudios de asociación en humanos. Mediante la colonización de ratones GF con microbiotas humanas específicas, los investigadores pueden realizar "trasplantes fecales" inter-especies para probar si un fenotipo es transferible (2). Por ejemplo, se ha demostrado que la colonización de ratones GF con la microbiota de individuos obesos induce un mayor aumento de peso que la colonización con la microbiota de individuos delgados, demostrando un papel causal del microbioma en la deposición de grasa. De manera similar, se ha transferido el fenotipo de respuesta a la inmunoterapia contra el cáncer, probando que la microbiota es un factor determinante en la eficacia del tratamiento (3).

Para estudiar el papel de microorganismos específicos, los investigadores pueden colonizar ratones GF con una sola cepa bacteriana (monocolonización) o con un consorcio definido de varias cepas. Esto permite diseccionar los mecanismos moleculares por los cuales una bacteria en particular, como *Akkermansia muciniphila*, ejerce sus efectos beneficiosos sobre la barrera intestinal o el metabolismo de la glucosa (4). Estos modelos reduccionistas son indispensables para aislar variables y probar hipótesis específicas sobre las interacciones huésped-

microorganismo, proporcionando una profundidad mecanicista que complementa los hallazgos de los estudios en humanos.

Sin embargo, a pesar de su poder, los modelos animales tienen limitaciones traslacionales significativas que deben ser reconocidas. El microbioma del ratón de laboratorio, incluso en animales convencionales, es muy diferente al del humano, tanto en composición como en diversidad. Su fisiología, metabolismo y sistema inmunitario, aunque comparten principios básicos, tienen diferencias importantes con los humanos (5). Más críticamente, un ratón de laboratorio joven y genéticamente homogéneo, criado en un ambiente controlado, es un modelo muy pobre de un paciente paliativo anciano, con múltiples comorbilidades, una historia de vida de exposiciones ambientales y una polifarmacia compleja. La extrapolación directa de los hallazgos de estos modelos a la clínica debe hacerse, por tanto, con extrema cautela.

16.2. Hallazgos Clave en Estudios con Poblaciones Relevantes

Aunque los modelos animales proporcionan la base mecanicista, la relevancia clínica de la investigación del microbioma debe establecerse a través de estudios observacionales en poblaciones humanas. Los estudios en cohortes de adultos mayores han sido particularmente informativos. Como se mencionó en el Capítulo 14, una de las asociaciones más robustas es la que existe entre una baja diversidad del microbioma intestinal, la fragilidad y la mortalidad (6). Un estudio longitudinal histórico demostró que, en los ancianos, el perfil del microbioma era un mejor predictor de la supervivencia a 4 años que muchos marcadores clínicos tradicionales. Un envejecimiento "saludable" se asoció con un microbioma estable y diverso, mientras que un declive en la salud se correlacionó con un microbioma cada vez más único y disbiótico para cada individuo (7).

En el contexto del cáncer, los estudios en grandes cohortes de pacientes han cimentado el papel del microbioma como un modulador clave de la respuesta a la inmunoterapia. Múltiples estudios independientes en pacientes con melanoma, cáncer de pulmón y carcinoma de células renales han convergido en hallazgos similares: los pacientes que responden a los inhibidores de puntos de control inmunitario tienen una mayor diversidad en su microbioma y un enriquecimiento de géneros específicos como *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Bifidobacterium* (8). De manera crucial, el uso de antibióticos de amplio espectro antes o

durante la inmunoterapia se ha asociado consistentemente con una peor respuesta y una menor supervivencia, proporcionando una fuerte evidencia clínica de la importancia de preservar un microbioma saludable durante el tratamiento del cáncer.

Los estudios en pacientes críticamente enfermos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) también ofrecen información valiosa, dado el paralelismo fisiopatológico con el estado terminal. La investigación en la UCI ha demostrado que la enfermedad crítica induce una rápida y profunda disbiosis, con una pérdida masiva de comensales anaerobios y, a menudo, el dominio de un solo patógeno oportunista (9). Este perfil de disbiosis severa se ha correlacionado fuertemente con el desarrollo de disfunción multiorgánica y una mayor mortalidad. Estos hallazgos sugieren que la trayectoria de la disbiosis podría ser un biomarcador en tiempo real de la progresión de la enfermedad en pacientes gravemente enfermos.

Aunque hay menos estudios dedicados específicamente a la población paliativa heterogénea, estos hallazgos de poblaciones relevantes (ancianos, pacientes con cáncer, pacientes críticos) forman una base de evidencia sólida que apoya la hipótesis de que la disbiosis es un factor central en el deterioro al final de la vida. Colectivamente, estos estudios humanos han establecido asociaciones consistentes entre un microbioma intestinal alterado y resultados clínicos adversos. Han identificado firmas de disbiosis (baja diversidad, pérdida de comensales clave) que son comunes en diferentes estados de enfermedad y han destacado el impacto perjudicial de intervenciones comunes como los antibióticos. Estos estudios observacionales son los que proporcionan el fundamento y la justificación para diseñar ensayos clínicos de intervención en el entorno paliativo.

16.3. Limitaciones de la Evidencia Actual y Desafíos de la Investigación en Cuidados Paliativos

A pesar de los avances significativos, es crucial reconocer las limitaciones de la base de la evidencia actual. La gran mayoría de los estudios en humanos sobre el microbioma son de naturaleza observacional y de diseño transversal. Un estudio transversal captura una única "foto" del microbioma en un momento dado y la correlaciona con un estado de enfermedad. Si bien esto es útil para generar hipótesis, no puede establecer la direccionalidad de la relación: ¿la disbiosis causa la enfermedad, o la enfermedad (y sus tratamientos) causa la disbiosis? (10). La respuesta es probablemente ambas, en un círculo vicioso, pero para desentrañar esto

se necesitan estudios longitudinales, que sigan a los pacientes a lo largo del tiempo, tomando muestras repetidas para observar cómo los cambios en el microbioma preceden o siguen a los cambios en el estado clínico.

Otra limitación importante es el tamaño de la muestra y la heterogeneidad de las cohortes. Muchos de los primeros estudios se realizaron con un número relativamente pequeño de participantes. Además, factores como la dieta, la geografía, la genética del huésped y el uso de medicamentos varían enormemente entre las poblaciones de estudio, lo que puede llevar a resultados inconsistentes y a la dificultad para replicar los hallazgos. El campo está avanzando hacia consorcios más grandes y metaanálisis que combinan datos de múltiples estudios para aumentar el poder estadístico y encontrar firmas de disbiosis más universales (11).

La investigación en la población de cuidados paliativos presenta un conjunto único y formidable de desafíos éticos y logísticos. El reclutamiento de pacientes puede ser difícil debido a la fragilidad, la carga de síntomas y la proximidad al final de la vida. La obtención del consentimiento informado requiere una sensibilidad especial (12). El seguimiento longitudinal de los pacientes es, por definición, limitado en el tiempo. La recolección de muestras, aunque no invasiva, puede ser una carga adicional para los pacientes y sus familias. Además, la heterogeneidad de esta población es máxima: incluye pacientes con una amplia variedad de diagnósticos subyacentes, trayectorias de enfermedad y regímenes de tratamiento, lo que hace que sea muy difícil encontrar grupos de comparación homogéneos.

Debido a estos desafíos, la evidencia específica del microbioma en cuidados paliativos es aún escasa. La mayoría de nuestros conocimientos se basan en extrapolaciones de otras poblaciones. Para hacer avanzar el campo, se necesita una investigación diseñada específicamente para y con esta población. Esto requiere metodologías de investigación flexibles, como los diseños de estudios pragmáticos que se integran en la atención clínica de rutina, y la colaboración entre centros para reclutar un número suficiente de participantes. Superar estos obstáculos es esencial para construir una base de evidencia sólida que pueda guiar el uso de terapias basadas en el microbioma en el cuidado del final de la vida.

Tabla 16.1: Jerarquía de la Evidencia en la Investigación del Microbioma.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Pregunta que responde	Limitación principal
Nivel 1 (Base)	Estudios preclínicos (modelos animales).	¿Es la relación causal? (prueba de principio).	Pobre traslacionalidad a humanos complejos.
Nivel 2	Estudios observacionales transversales.	¿Existe una asociación en un momento dado?	No se puede inferir causalidad.
Nivel 3	Estudios observacionales longitudinales.	¿Cómo cambia la relación a lo largo del tiempo? (direccionalidad).	Requiere mucho tiempo y recursos; riesgo de pérdida de seguimiento.
Nivel 4 (Cima)	Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).	¿Funciona la intervención? (eficacia y seguridad).	Costoso, complejo de realizar; desafíos éticos en contextos paliativos.

La jerarquía de la evidencia en la investigación del microbioma ofrece un marco indispensable para interpretar con rigor los hallazgos que emergen en este campo en rápida expansión. Si bien los estudios preclínicos y observacionales han permitido descubrir asociaciones fundamentales y generar hipótesis prometedoras, su valor traslacional y causalidad permanecen limitados. Los ensayos clínicos aleatorizados, situados en la cima de la pirámide, constituyen la herramienta más robusta para validar intervenciones, pero en cuidados paliativos enfrentan desafíos éticos y logísticos significativos. En este contexto, la combinación crítica de múltiples niveles de evidencia —integrando la exploración básica, la observación longitudinal y los ensayos clínicos— resulta esencial para avanzar hacia aplicaciones seguras, eficaces y éticamente sostenibles. Así, el análisis jerárquico no solo orienta la investigación, sino que también garantiza que las decisiones clínicas en pacientes vulnerables se fundamenten en pruebas sólidas y contextualizadas.

16.4. El Camino Hacia Ensayos Clínicos Robustos: Diseño y Resultados Centrados en el Paciente

La prueba definitiva de la utilidad clínica de la modulación del microbioma en cuidados paliativos provendrá de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) bien diseñados. A diferencia de los estudios observacionales, los ECA, en los que los pacientes son asignados al azar a recibir una intervención (ej. un probiótico) o un placebo, son el estándar de oro para determinar la eficacia y la seguridad de un tratamiento y establecer una relación de causa y efecto (13). El diseño de estos ensayos en la población paliativa requiere una consideración cuidadosa para asegurar que sean éticos, factibles y que generen resultados significativos.

Una de las decisiones de diseño más importantes es la elección de la intervención. Dada la heterogeneidad de la disbiosis, es poco probable que un enfoque de "talla única" funcione. Los ensayos futuros deberán probar intervenciones bien definidas y estandarizadas, como una cepa probiótica específica en una dosis determinada, o un prebiótico purificado, en lugar de mezclas pobremente caracterizadas. La estratificación de los pacientes basada en biomarcadores del microbioma podría ser un enfoque poderoso: por ejemplo, un ensayo podría reclutar solo a pacientes con una deficiencia documentada de butirato para probar la eficacia de un suplemento de butirato (14).

La elección de los resultados a medir es de suma importancia en la investigación paliativa. Si bien los marcadores biológicos, como los niveles de citoquinas inflamatorias o los cambios en la composición del microbioma, son importantes para entender los mecanismos, los resultados primarios de los ensayos deben ser aquellos que importan directamente a los pacientes y sus familias (15). Estos resultados centrados en el paciente (Patient-Reported Outcomes, PROs) incluyen la mejora de la calidad de vida, la reducción de la carga de síntomas (medida con escalas validadas como la Edmonton Symptom Assessment System, ESAS), la mejora del confort, o la reducción de la necesidad de medicamentos sintomáticos (como laxantes u opioides). Demostrar que una intervención mejora estos resultados es el verdadero objetivo.

El diseño del grupo de control también requiere atención. Un control con placebo es el ideal, pero debe ser éticamente aceptable. Por ejemplo, en un ensayo para la prevención de la diarrea por *C. difficile*, no sería ético negar el tratamiento estándar. El ensayo debería comparar el tratamiento estándar más el probiótico frente al tratamiento estándar más el placebo. Los

diseños de los ensayos deben ser pragmáticos y adaptables, permitiendo que los pacientes continúen recibiendo el mejor cuidado paliativo posible mientras participan en el estudio. La colaboración multicéntrica será esencial para reclutar el número necesario de participantes y garantizar la generalización de los resultados. Aunque el camino es desafiante, la realización de ECA rigurosos y centrados en el paciente es el paso indispensable para traducir la promesa de la ciencia del microbioma en una práctica clínica basada en la evidencia para el cuidado del final de la vida.

Referencias

1. A-GF, Vitek L. Gnotobiotic models: a new perspective in the understanding of host-microbe interactions. Physiol Res. 2019 Jun 28;68(Suppl 1):S1-S12. DOI: 10.33549/physiolres.934173.

2. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science. 2013 Sep 6;341(6150):1241214. DOI: 10.1126/science.1241214.

3. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018 Jan 5;359(6371):91-97. DOI: 10.1126/science.aan3706.

4. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 May 28;110(22):9066-71. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.

5. Nguyen TL, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J. How informative is the mouse for human gut microbiota research? Dis Model Mech. 2015 Jan;8(1):1-16. DOI: 10.1242/dmm.017400.

6. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature. 2012 Aug 9;488(7410):178-84. DOI: 10.1038/nature11319.

7. Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, Patwardhan S, Wied M, Lapidus J, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. Nat Metab. 2021 Feb;3(2):274-286. DOI: 10.1038/s42255-021-00348-0.

8. Pinato DJ, Gramenitskaya D, Altmann H, Boylan J, Mehta PR, Kaseb A, et al. The microbiome in hepatocellular carcinoma: A new frontier for precision oncology. J Hepatol. 2021 Oct;75(4):948-961. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.06.014.

9. Zaborin A, Smith D, Garfield K, Quensen J, Shuman H, Zaborina O, et al. Membership and behavior of gut microbiota of critically ill patients receiving specialized enteral nutrition: a randomized, prospective, single-center study. Crit Care. 2016 Jul 11;20(1):211. DOI: 10.1186/s13054-016-1385-z.

10. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, Knights D. Opportunities and challenges for microbiome-based analytics. Nat Rev Microbiol. 2021 Aug;19(8):483-495. DOI: 10.1038/s41579-021-00539-x.

11. He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng HF, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. Nat Med. 2018 Oct;24(10):1532-1535. DOI: 10.1038/s41591-018-0164-x.

12. Gelfand SL, Quadri NS, D'Silva K, Dranove JE, Celi LA, Blinderman CD. Palliative Care and Clinical Research: A Qualitative Study of the Perspectives of Researchers, Institutional Review Board Members, and Palliative Care Clinicians. J Pain Symptom Manage. 2017 Jul;54(1):64-72. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.016.

13. Harms R, Håversen L, Jönsson D, Wessman C, Abji Z, Andreasson A, et al. A randomized controlled trial of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov;6(11):906-916. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00219-5.

14. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. 2019 May;25(5):716-729. DOI: 10.1038/s41591-019-0439-x.

15. Abernethy AP, Currow DC. Patient-reported outcomes as endpoints in clinical trials. J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1671-3. DOI: 10.1200/JCO.2010.33

CAPÍTULO XVII

Microbioma y salud mental en el final de vida: depresión, delirium e insomnio

CAPÍTULO XVII

17.1. El Eje Intestino-Cerebro en la Depresión Terminal: Más Allá del Duelo

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes y debilitantes en pacientes en cuidados paliativos. Es fundamental, sin embargo, diferenciar la tristeza y el duelo adaptativo, que son respuestas normales y esperadas ante una enfermedad terminal, del trastorno depresivo mayor, que es un síndrome clínico con una base neurobiológica que exacerba el sufrimiento y deteriora la calidad de vida (1). Durante mucho tiempo, la depresión en este contexto se entendió principalmente desde una perspectiva psicológica y de neurotransmisores. Sin embargo, la "hipótesis inflamatoria de la depresión" ha ganado una tracción considerable, postulando que la inflamación sistémica y la neuroinflamación son factores causales clave en la patogénesis del trastorno depresivo, un modelo particularmente relevante para el paciente paliativo, cuyo estado se caracteriza por una inflamación crónica (2). Como hemos establecido, una fuente principal de esta inflamación es la disbiosis y la permeabilidad intestinal.

El mecanismo molecular central que vincula la inflamación de origen intestinal con la depresión es la desregulación de la vía del triptófano. El triptófano es un aminoácido esencial que sirve como precursor para la síntesis de serotonina, un neurotransmisor crucial para la regulación del estado de ánimo. En un estado inflamatorio, citoquinas como el interferón-gamma (IFN-γ) y el TNF-α, cuyos niveles aumentan por la translocación de LPS, activan potentemente la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) (3). La enzima IDO desvía el triptófano de la vía de la serotonina hacia la vía de la quinurenina. Este "robo" de triptófano resulta en una menor disponibilidad para la producción de serotonina en el cerebro, contribuyendo a la neuroquímica de la depresión.

Este desvío metabólico tiene una segunda consecuencia perjudicial. La activación de la vía de la quinurenina genera una serie de metabolitos neuroactivos. Uno de ellos, el ácido quinolínico, es una potente neurotoxina que actúa como agonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), promoviendo la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la muerte neuronal (4). Niveles elevados de ácido quinolínico se han asociado con la severidad de los síntomas depresivos y con la ideación suicida. Por lo tanto, la inflamación inducida por la disbiosis no solo reduce la producción de un neurotransmisor "protector" como la serotonina, sino que

también aumenta la producción de un metabolito "dañino" como el ácido quinolínico, creando un doble golpe neurobiológico que impulsa la sintomatología depresiva.

Las implicaciones de este modelo para los cuidados paliativos son profundas. Sugiere que la depresión en el paciente terminal no es solo una reacción psicológica a su situación, sino también una consecuencia fisiopatológica de su estado inflamatorio, mantenido en gran parte por su disbiosis intestinal. Esto abre la puerta a nuevas estrategias terapéuticas. Las intervenciones dirigidas a reducir la inflamación intestinal y la translocación de LPS, como el uso de prebióticos para aumentar el butirato o probióticos específicos (a veces llamados "psicobióticos"), podrían teóricamente reequilibrar el metabolismo del triptófano, restaurar la disponibilidad de serotonina y reducir la producción de metabolitos neurotóxicos (5). Este enfoque biológico podría complementar las terapias antidepresivas y psicológicas estándar, ofreciendo un manejo más holístico de la depresión en el final de la vida.

17.2. Delirium: El Intestino como Desencadenante de la Confusión Aguda

El delirium, un síndrome neuropsiquiátrico agudo caracterizado por una alteración de la atención, la conciencia y la cognición, es una de las complicaciones más frecuentes y temidas en pacientes paliativos, afectando a una gran mayoría en los últimos días de vida (6). Tradicionalmente, se ha visto como una "insuficiencia cerebral aguda" desencadenada por un insulto fisiológico, como una infección, un desequilibrio electrolítico o un nuevo fármaco. Sin embargo, para que un desencadenante cause delirium, el cerebro del paciente a menudo ya debe estar en un estado de vulnerabilidad. La neuroinflamación crónica, impulsada en gran parte por la disbiosis intestinal, se considera ahora un factor de vulnerabilidad primordial que "prepara" al cerebro para el delirium (7).

El modelo fisiopatológico predominante es el de "doble golpe" o "múltiples golpes". El primer golpe es la neuroinflamación crónica de bajo grado, mantenida por la translocación persistente de LPS y citoquinas desde un intestino permeable. Esto conduce a un estado de "sensibilización microglial", donde la microglía del cerebro está pre-activada y lista para montar una respuesta inflamatoria exagerada (8). El segundo golpe es el evento precipitante agudo, como una infección del tracto urinario o una neumonía. La oleada de inflamación sistémica generada por esta infección aguda atraviesa una barrera hematoencefálica ya comprometida e incide sobre la microglía sensibilizada. La microglía responde con una producción masiva y desregulada de

mediadores neuroinflamatorios, lo que lleva a una disfunción sináptica generalizada, un desequilibrio de los neurotransmisores (especialmente una deficiencia de acetilcolina) y la alteración de las redes neuronales a gran escala que se manifiesta clínicamente como delirium.

La disbiosis intestinal contribuye a este proceso en múltiples niveles. No solo proporciona la fuente de la neuroinflamación crónica basal (el primer golpe), sino que también puede ser la fuente de la infección aguda precipitante (el segundo golpe), a través de la translocación de bacterias viables que causan sepsis. Además, un microbioma alterado puede producir metabolitos que afectan directamente la función cerebral, como un exceso de amoníaco en pacientes con insuficiencia hepática, que también puede contribuir al delirium (9). La conexión es tan fuerte que la severidad de la disbiosis en pacientes críticos se ha correlacionado con la incidencia y la duración del delirium.

Esta comprensión del intestino como un motor del delirium tiene importantes implicaciones para la prevención y el manejo. Las estrategias no farmacológicas para la prevención del delirium, que son la piedra angular del manejo, incluyen la optimización de la hidratación, la nutrición y la movilidad. Estas intervenciones, casualmente, también son beneficiosas para la salud intestinal. En el futuro, las estrategias de prevención podrían incluir de manera más explícita la "profilaxis intestinal": el uso de prebióticos o probióticos en pacientes de alto riesgo para reforzar la barrera intestinal, reducir la translocación de LPS y, teóricamente, disminuir la vulnerabilidad del cerebro al delirium (10). Prevenir un episodio de delirium es uno de los objetivos más importantes en cuidados paliativos, ya que es un evento profundamente angustiante para los pacientes y sus familias.

17.3. Microbioma, Ritmos Circadianos e Insomnio: La Conexión con el Sueño

El insomnio y la alteración del ciclo sueño-vigilia son problemas casi universales en pacientes paliativos, causados por una compleja interacción de factores como el dolor, la ansiedad, los efectos secundarios de los medicamentos y el propio entorno de la atención médica. La evidencia emergente está revelando una conexión bidireccional sorprendente entre el microbioma intestinal y la regulación del sueño, lo que sugiere que la disbiosis podría ser un factor contribuyente, y a menudo pasado por alto, en el insomnio crónico (11). La microbiota intestinal exhibe sus propias oscilaciones diurnas en composición y función, que están

sincronizadas con los ritmos circadianos del huésped, dictados principalmente por los ciclos de luz-oscuridad y los horarios de alimentación.

Esta conexión parece operar a través de varias vías. En primer lugar, la microbiota influye en la producción de neurotransmisores y hormonas que son cruciales para la regulación del sueño. Como se ha discutido, el microbioma modula el metabolismo del triptófano, el precursor de la serotonina, que a su vez es el precursor de la melatonina, la principal hormona promotora del sueño (12). La disbiosis puede alterar la disponibilidad de estos precursores. Además, ciertas bacterias pueden producir directamente neurotransmisores como el GABA, que tiene efectos inhibidores y promotores del sueño en el sistema nervioso central. La comunicación a través del nervio vago también parece desempeñar un papel en la transmisión de señales relacionadas con el ritmo desde el intestino al cerebro.

En la dirección opuesta, la alteración del sueño y la fragmentación del ritmo circadiano pueden causar disbiosis. Estudios en modelos animales y en humanos (como los trabajadores por turnos) han demostrado que la privación de sueño o la alteración del ciclo luz-oscuridad pueden cambiar la composición de la microbiota intestinal, a menudo disminuyendo la abundancia de comensales beneficiosos y aumentando la de taxones proinflamatorios (13). Esto crea otro círculo vicioso: el dolor o la ansiedad alteran el sueño, la alteración del sueño causa disbiosis, y la disbiosis, a través de sus efectos proinflamatorios y neuroquímicos, exacerba aún más la fragmentación del sueño y la percepción del dolor.

La inflamación sistémica de bajo grado, impulsada por la disbiosis, es otro mecanismo que puede perturbar el sueño. Se sabe que las citoquinas proinflamatorias como la IL-1β y el TNF-α son "somnogénicas" en dosis agudas (causando el letargo del "comportamiento de enfermedad"), pero su elevación crónica se asocia con un sueño más ligero, fragmentado y menos reparador (14). Al reducir la carga inflamatoria sistémica a través de intervenciones que mejoran la salud intestinal, podría ser posible mejorar la calidad y la arquitectura del sueño. Aunque la investigación en esta área es aún joven, la conexión microbioma-sueño ofrece una nueva perspectiva sobre el manejo del insomnio en pacientes paliativos, sugiriendo que la optimización de la salud intestinal podría ser una estrategia adyuvante útil a las medidas de higiene del sueño y a la farmacoterapia.

Tabla 17: El Papel del Microbioma en la Tríada de Síntomas Neuropsiquiátricos Paliativos.

Síntoma	Mecanismo principal impulsado por la disbiosis	Consecuencia neurobiológica	Enfoque terapéutico potencial basado en el microbioma
Depresión	Neuroinflamación; activación de la vía de la quinurenina; depleción de serotonina.	Disminución de serotonina y aumento de ácido quinolínico (neurotóxico).	Uso de "psicobióticos" y prebióticos para reducir la inflamación y reequilibrar el metabolismo del triptófano.
Delirium	Neuroinflamación crónica ("primer golpe") combinada con un desencadenante agudo ("segundo golpe").	Hiperactivación microglial y disfunción sináptica masiva.	Profilaxis con pre/probióticos para reforzar la barrera intestinal y disminuir la vulnerabilidad a la neuroinflamación.
Insomnio	Alteración en los precursores del sueño (triptófano); inflamación sistémica sostenida.	Disrupción de la arquitectura del sueño, con sueño no reparador.	Intervenciones dirigidas a reducir la inflamación sistémica y favorecer la producción de metabolitos promotores del sueño.

La tríada de síntomas neuropsiquiátricos en cuidados paliativos —depresión, delirium e insomnio— constituye un desafío clínico que impacta de manera directa en la calidad de vida del paciente y en la carga de los cuidadores. La evidencia emergente sitúa al microbioma como un modulador central de estos procesos, al influir en la producción de neurotransmisores, el metabolismo del triptófano y las respuestas inflamatorias sistémicas que repercuten en el sistema nervioso central. Reconocer esta interacción abre la posibilidad de diseñar intervenciones basadas en prebióticos, probióticos, postbióticos y psicobióticos como estrategias complementarias a los abordajes convencionales. Aunque la traslación a la práctica clínica aún requiere ensayos robustos y estandarización, la integración del microbioma en el

manejo de los síntomas neuropsiquiátricos ofrece un horizonte prometedor hacia una medicina paliativa más personalizada, fisiológica y orientada al bienestar integral del paciente.

17.4. Implicaciones Terapéuticas: ¿Pueden las Intervenciones en el Microbioma Mejorar la Salud Mental Paliativa?

El reconocimiento del intestino como un regulador clave de la salud mental abre un nuevo y emocionante campo de intervención terapéutica en cuidados paliativos. El concepto de "psicobióticos" ha sido acuñado para describir a los probióticos que, cuando se ingieren en cantidades adecuadas, producen un beneficio para la salud en pacientes que sufren de enfermedades psiquiátricas (15). Se postula que estas cepas específicas, como algunas de *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*, pueden ejercer sus efectos ansiolíticos y antidepresivos al reducir la inflamación sistémica, mejorar la integridad de la barrera intestinal, y producir neurotransmisores como el GABA o modular la disponibilidad de triptófano.

Aunque la mayoría de la evidencia para los psicobióticos proviene de estudios preclínicos y de pequeños ensayos en poblaciones con depresión leve a moderada o ansiedad, el fundamento para su investigación en el entorno paliativo es sólido. Podrían ser utilizados como una terapia adyuvante a los antidepresivos estándar, potencialmente mejorando su eficacia o reduciendo la dosis necesaria. Dada su seguridad general en poblaciones no críticamente inmunocomprometidas, representan una opción de bajo riesgo que podría ser particularmente atractiva para pacientes que no toleran o no desean tomar medicación psicotrópica adicional (16).

Las intervenciones basadas en prebióticos y la dieta también son muy prometedoras. Al aumentar la producción de butirato y otros AGCC, estas estrategias pueden reducir la neuroinflamación de una manera más fisiológica. Un ensayo clínico en humanos sanos demostró que la suplementación con prebióticos (GOS) reducía los niveles de cortisol (una hormona del estrés) y modificaba el procesamiento emocional en el cerebro, haciendo que los participantes prestaran menos atención a la información negativa, un sesgo cognitivo característico de la ansiedad y la depresión (17). La aplicación de este enfoque en pacientes paliativos para mitigar el estrés y mejorar la resiliencia emocional es un área que merece una investigación rigurosa.

Es crucial, sin embargo, mantener una perspectiva realista y evitar la exageración. La ciencia de los psicobióticos está en su infancia, y la evidencia en poblaciones de pacientes complejos como los de cuidados paliativos es prácticamente inexistente. Se necesitan urgentemente ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen cepas probióticas y prebióticos específicos, midiendo resultados centrados en el paciente como la mejora en las escalas de depresión, la incidencia de delirium y la calidad del sueño. No obstante, el potencial está claro: la modulación del microbioma intestinal representa un cambio de paradigma, de un enfoque puramente "cerebro-céntrico" a un enfoque más holístico "intestino-cerebro" para entender y tratar el sufrimiento mental al final de la vida.

Referencias

1. Lloyd-Williams M, Reeve J, Payne S. The depressed patient in palliative care. BMJ. 2008 Jul 2;337:a172. DOI: 10.1136/bmj.a172.

2. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008 Jan;9(1):46-56. DOI: 10.1038/nrn2297.

3. O'Connor JC, Lawson MA, André C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. Mol Psychiatry. 2009 May;14(5):511-22. DOI: 10.1038/sj.mp.4002148.

4. Myint AM, Kim YK. Kynurenine pathway in major depression: evidence of both anti- and pro-inflammatory roles. J Affect Disord. 2014 Mar;156:1-10. DOI: 10.1016/j.jad.2013.11.009.

5. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. J Physiol. 2017 Jan 15;595(2):489-503. DOI: 10.1113/JP273106.

6. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014 Mar 8;383(9920):911-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1.

7. Hshieh TT, Yang T, Puelle MR, Tommet D, Dai W, Jones RN, et al. The Role of Gut Microbiome in Delirium: A Systematic Review. Am J Geriatr Psychiatry. 2020 Dec;28(12):1274-88. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.06.012.

8. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. Acta Neuropathol. 2010 Jun;119(6):737-54. DOI: 10.1007/s00401-010-0674-9.

9. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, et al. Colonic mucosal microbiome variation in cirrhosis is associated with nonalcoholic steatohepatitis and hepatic encephalopathy. Hepatology. 2012 Sep;56(3):1137-48. DOI: 10.1002/hep.25776.

10. Tillmann S, Mehdorn M, Bongers M, Häsler R, Schreiber S, Rosenstiel P, et al. Probiotics for the prevention of delirium in the medical and surgical intensive care unit. A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2021 May;40(5):2699-2708. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.04.017.

11. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. Front Psychiatry. 2018 Dec 5;9:669. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00669.

12. Ogawa Y, Miyoshi C, Obana N, Yajima K, Hotta-Hirashima N, Ogiwara S, et al. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake cycle and sleep architecture in mice. Sci Rep. 2020 Sep 22;10(1):15424. DOI: 10.1038/s41598-020-72535-7.

13. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Engen PA, Keshavarzian A. Circadian rhythm and the gut microbiome. Int Rev Neurobiol. 2016;131:193-205. DOI: 10.1016/bs.irn.2016.07.002.

14. Irwin MR, Opp MR. Sleep and inflammation: a two-way street. Nat Rev Immunol. 2017 Mar;17(3):200-201. DOI: 10.1038/nri.2017.14.

15. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. Biol Psychiatry. 2013 Nov 15;74(10):720-6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.

16. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. Curr Nutr Rep. 2020 Sep;9(3):171-182. DOI: 10.1007/s13668-020-00313-5.

17. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. Psychopharmacology (Berl). 2015 May;232(10):1793-801. DOI: 10.1007/s00213-014-3810-0.

CAPÍTULO XVIII

Bioética, espiritualidad y microbioma: debates en la medicina paliativa.

CAPÍTULO XVIII

18.1. Redefiniendo el Yo: Implicaciones Filosóficas del "Superorganismo"

La revolución del microbioma no solo ha transformado nuestra comprensión de la biología, sino que también nos obliga a reconsiderar una de las preguntas más fundamentales: ¿qué es un individuo? El descubrimiento de que nuestro cuerpo alberga una comunidad de billones de microorganismos cuyo número de genes supera con creces al nuestro ha dado lugar al concepto del humano como un "holobionte" o "superorganismo": una entidad biológica compuesta por el huésped y toda su microbiota asociada (1). Esta perspectiva desafía profundamente la noción tradicional occidental del "yo" como una entidad singular, autónoma y genéticamente definida. Ya no podemos vernos como individuos aislados, sino como ecosistemas andantes, donde nuestra fisiología, nuestro estado de ánimo e incluso nuestra identidad son el producto de una simbiosis compleja y continua.

Esta reconceptualización filosófica tiene implicaciones particularmente resonantes en el final de la vida. Para un paciente paliativo, la experiencia corporal está a menudo marcada por una sensación de traición o alienación, a medida que la enfermedad progresa y el cuerpo "falla". La comprensión del yo como un superorganismo puede ofrecer un marco alternativo para interpretar esta experiencia. La enfermedad puede ser vista no como un fallo del "yo" singular, sino como una ruptura en la armonía del ecosistema, una disbiosis del holobionte. Este cambio de perspectiva puede, para algunos, reducir la carga de la culpa o la responsabilidad personal por la enfermedad, y fomentar una visión más interconectada de la vida y la salud (2).

Además, la idea de que no estamos solos ni siquiera dentro de nuestra propia piel puede alterar la percepción de la soledad existencial que a menudo acompaña al proceso de morir. El reconocimiento de que somos una comunidad de vida puede evocar un sentido de conexión con el mundo natural y con los ciclos de la vida y la muerte que trasciende al individuo. Sin embargo, esta idea también puede ser desconcertante. La noción de que nuestras decisiones, emociones y salud están influenciadas por una vasta comunidad de "otros" microscópicos puede ser percibida como una amenaza a la autonomía y al libre albedrío, conceptos centrales en la bioética occidental (3). Explorar estas tensiones filosóficas es crucial para entender cómo los pacientes y los clínicos integran este nuevo conocimiento en su visión del mundo.

En última instancia, el concepto del superorganismo nos invita a adoptar una visión más humilde y ecológica de nosotros mismos. Nos sitúa no como amos de nuestra biología, sino como custodios de un ecosistema interno delicado. En el contexto paliativo, esto refuerza el principio del cuidado holístico: cuidar a una persona al final de su vida implica cuidar la totalidad de su ser, incluyendo la comunidad microbiana que ha sido su compañera inseparable. Esta perspectiva no es meramente académica; puede dar forma a las conversaciones, las metáforas y el significado que los pacientes atribuyen a su experiencia corporal en la etapa final de su viaje.

18.2. Dilemas Bioéticos en la Modulación del Microbioma Terminal

La creciente capacidad de modular el microbioma a través de intervenciones como el trasplante de microbiota fecal (TMF) y los productos bioterapéuticos vivos (LBP) introduce un nuevo conjunto de dilemas bioéticos en la práctica paliativa. Estos dilemas pueden ser analizados a través de los cuatro principios fundamentales de la bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia (4). El principio de **autonomía** exige un consentimiento informado riguroso. Para el TMF, esto implica no solo explicar los riesgos conocidos (como infecciones o reacciones adversas), sino también reconocer la incertidumbre sobre los riesgos a largo plazo. ¿Podría la transferencia de una microbiota de un donante sano pero con predisposición a otra enfermedad transferir ese riesgo al receptor? Comunicar esta incertidumbre de manera efectiva a un paciente vulnerable es un desafío ético significativo (5).

Los principios de **beneficencia** (hacer el bien) y **no maleficencia** (no hacer daño) están en el corazón del balance riesgo-beneficio. En un paciente paliativo con una infección recurrente por *C. difficile* que no responde a los antibióticos, el beneficio potencial del TMF es enorme y probablemente supera los riesgos. Sin embargo, a medida que se exploran aplicaciones más especulativas, este balance se vuelve más incierto. El uso de TMF en un paciente profundamente inmunocomprometido conlleva un riesgo real de sepsis por la translocación de un patógeno no detectado del donante, como ya se ha documentado (6). La obligación de no hacer daño exige una selección de pacientes extremadamente cuidadosa y una justificación clara de que el beneficio esperado para la calidad de vida del paciente supera los riesgos sustanciales.

El principio de **justicia** se refiere a la distribución equitativa de los recursos y los beneficios de la atención médica. Las terapias avanzadas de microbioma, como los LBP de consorcios definidos o la terapia con fagos, son probablemente costosas. Esto plantea una preocupación por la equidad: ¿serán estas terapias innovadoras accesibles para todos los pacientes que puedan beneficiarse de ellas, o se convertirán en un privilegio para aquellos con mayores recursos económicos o mejor acceso a centros especializados? Asegurar un acceso justo y equitativo a estas nuevas tecnologías será un desafío para los sistemas de salud y las políticas públicas (7).

Finalmente, estas intervenciones plantean un debate sobre la "naturalidad" y la distinción entre tratamiento y mejora. Mientras que el TMF para la rCDI se considera claramente un tratamiento para restaurar un estado de salud, ¿qué pasa con las intervenciones para modular el microbioma con el fin de mejorar el estado de ánimo o la respuesta cognitiva? Esto puede desdibujar la línea entre la restauración de la función y la mejora de las capacidades humanas, un debate clásico en la bioética. Si bien este problema es menos pronunciado en el contexto paliativo, donde el objetivo es el confort, es una cuestión subyacente que los clínicos y los eticistas deben tener en cuenta a medida que estas tecnologías se vuelven más potentes y precisas.

18.3. El Microbioma en el Discurso Espiritual y Existencial

El sufrimiento al final de la vida no es solo físico, sino también existencial y espiritual. El lenguaje y las metáforas que utilizamos para describir la enfermedad pueden influir profundamente en la experiencia de este sufrimiento. La ciencia del microbioma, con su enfoque en la ecología interna, ofrece un nuevo conjunto de metáforas que pueden ser tanto útiles como problemáticas en el discurso espiritual y paliativo (8). El concepto del intestino como un "jardín interno" que necesita ser cuidado y nutrido puede ser una imagen poderosa y positiva. En este marco, la enfermedad puede ser vista como un "jardín descuidado", y las intervenciones como la dieta o los prebióticos se convierten en actos de "jardinería", un esfuerzo proactivo y esperanzador para restaurar el orden y la vitalidad.

Sin embargo, el lenguaje de la disbiosis también puede tener connotaciones negativas. Términos como "intestino permeable", "translocación bacteriana" o la idea de un cuerpo "contaminado" por patobiontes pueden resonar con conceptos espirituales de impureza o

corrupción interna. Para un paciente que ya lucha con una imagen corporal alterada y una sensación de pérdida de integridad, esta narrativa podría exacerbar los sentimientos de que su cuerpo es un ente sucio o descompuesto (9). Es crucial que los clínicos sean sensibles al lenguaje que utilizan, enmarcando la disbiosis no como un fallo moral o una impureza, sino como un desequilibrio ecológico que puede ser reequilibrado.

La interconexión inherente al concepto del superorganismo puede, para algunos, alinearse con marcos espirituales que enfatizan la unidad y la interdependencia de toda la vida. La idea de que albergamos un ecosistema que nos conecta con el mundo externo —el suelo, los alimentos, otras personas— puede disminuir la sensación de aislamiento y fomentar un sentido de pertenencia a un todo más grande. En el momento de la muerte, la dispersión de nuestros microbios de vuelta al medio ambiente puede ser vista como un acto final de participación en el ciclo de la vida, una forma de "compostaje" ecológico y espiritual (10). Esta perspectiva puede ofrecer consuelo y significado a pacientes con una orientación espiritual o ecológica.

El papel del clínico es explorar con el paciente si estas ideas resuenan con su sistema de creencias personal. Para un paciente religioso, la idea de un "jardín interno" puede conectarse con la noción de la creación y la mayordomía del cuerpo. Para un paciente más secular o ecologista, la perspectiva del holobionte puede reforzar su sentido de conexión con la naturaleza. La clave no es imponer una metáfora, sino utilizar el conocimiento del microbioma como una herramienta para abrir conversaciones sobre el significado, el cuerpo y la mortalidad, integrando la dimensión biológica en la búsqueda más amplia de paz y confort al final de la vida.

Tabla 18.1: Dimensiones Humanísticas del Microbioma en Cuidados Paliativos.

Dominio	Concepto clave del microbioma	Implicación / debate
Filosofía (Ontología)	El ser humano como "superorganismo" o *holobionte*.	Desafía la noción del "yo" individualista y redefine la identidad y la corporalidad.
Bioética	Intervenciones potentes pero con incertidumbre (ej. TMF).	Tensión entre beneficencia y no maleficencia; justicia en el acceso; debate sobre la "naturalidad".
Espiritualidad / Existencialismo	El cuerpo como un "ecosistema" o "jardín interno".	Ofrece metáforas de armonía (jardín) o de corrupción (contaminación); fomenta la interconexión y la reflexión trascendental.
Práctica clínica holística	La salud intestinal como reflejo de la salud sistémica.	El cuidado del microbioma se convierte en una expresión de respeto a la dignidad y la integridad de la persona.

El microbioma, más allá de su papel molecular y clínico, se revela como un puente entre la biología y las humanidades en el contexto de los cuidados paliativos. Concebir al ser humano como un *holobionte* invita a replantear la identidad, la corporalidad y la interdependencia con otras formas de vida, cuestionando visiones reduccionistas del "yo" individual. Desde la bioética, las intervenciones sobre el microbioma ponen en tensión principios de beneficencia, justicia y respeto a la naturaleza del cuerpo, mientras que en el plano espiritual y existencial abren metáforas de armonía y trascendencia. En la práctica clínica, cuidar del microbioma se convierte en un acto de reconocimiento integral de la dignidad del paciente. Así, el microbioma no solo ilumina rutas fisiológicas, sino que también resignifica la experiencia humana en el final de la vida, articulando ciencia, ética y espiritualidad en una misma narrativa de cuidado.

18.4. Integración en el Cuidado Holístico: Respetando la Ecología Interna como parte de la Persona

La filosofía de los cuidados paliativos se basa en el principio del cuidado holístico, que reconoce y atiende las dimensiones físicas, psicológicas, sociales y espirituales del sufrimiento del paciente (11). La ciencia del microbioma no crea una nueva dimensión, sino que enriquece y profundiza nuestra comprensión de cada una de ellas. Integrar el cuidado del microbioma en la práctica paliativa no significa añadir una nueva lista de tareas técnicas, sino adoptar una perspectiva más amplia que vea la "ecología interna" del paciente como una parte inseparable de su ser. Respetar y cuidar el microbioma de un paciente es una extensión directa del principio de respetar la dignidad y la integridad de la persona en su totalidad.

En la práctica, esto se traduce en una mayor atención a los fundamentos del cuidado que a menudo se pasan por alto en la medicina de alta tecnología. Implica un renovado énfasis en la nutrición, no solo como una fuente de calorías, sino como el alimento para el ecosistema interno que sustenta la salud. Requiere una mayordomía más cuidadosa de los antibióticos, reconociendo el profundo y duradero impacto que tienen en esta comunidad vital. Fomenta un cuidado meticuloso de la boca y la piel, no solo por higiene, sino como un acto de protección de las barreras que albergan a nuestros simbiontes (12). Estas no son intervenciones nuevas, sino que son la esencia del buen cuidado de enfermería y médico, ahora reforzadas por un profundo fundamento científico.

El cuidado centrado en la persona exige que las intervenciones se alineen con los objetivos y valores del paciente. Una intervención para modular el microbioma no debe ser una carga que supere su beneficio potencial. Para un paciente que disfruta comiendo, introducir alimentos ricos en prebióticos puede ser una intervención positiva y empoderadora. Para un paciente con anorexia severa, forzar un suplemento de fibra puede ser contraproducente. La decisión de utilizar un probiótico o considerar un TMF debe surgir de un diálogo compartido, explicando el fundamento en términos accesibles y relacionándolo con los objetivos del paciente, como reducir la diarrea para poder pasar más tiempo de calidad fuera de la cama (13).

En conclusión, la perspectiva del microbioma no complica los cuidados paliativos, sino que los enriquece. Nos proporciona una base biológica para muchas de las prácticas intuitivas del cuidado holístico y nos ofrece nuevas herramientas para aliviar el sufrimiento. Al ver al

paciente como un superorganismo, un ecosistema de vida interdependiente, reforzamos la visión de la persona como un ser complejo, interconectado y digno de un cuidado que respete todas las facetas de su existencia. Cuidar el jardín interno del paciente es, en última instancia, una expresión profunda del acto de cuidar a la persona en su totalidad hasta el final de su vida.

Referencias

1. Gilbert SF, Sapp J, Tauber AI. A symbiotic view of life: we have never been individuals. Q Rev Biol. 2012 Dec;87(4):325-41. DOI: 10.1086/668168.

2. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000 Apr 14;288(5464):287-93. DOI: 10.1126/science.288.5464.287.

3. Benezra A. The gut microbiome: a new player in the philosophy of health. J Med Philos. 2018 Apr 1;43(2):161-182. DOI: 10.1093/jmp/jhx039.

4. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2013.

5. Ma Y, Li M, Wu D, Chen H, Yu J. Ethical and social issues in fecal microbiota transplantation. Med Microecol. 2021;9:100043. DOI: 10.1016/j.medmic.2021.100043.

6. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1748-1750. DOI: 10.1056/NEJMoa1910437.

7. Dal-Ré R, Becker P, D'Abramo F. The pricing of faecal microbiota transplantation. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Oct;4(10):747. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30252-4.

8. Wolf A. Respecting the microbiome. Bioethics. 2016 Oct;30(8):577-85. DOI: 10.1111/bioe.12270.

9. Shapiro J. Illness and the limits of expression. In: The body in representation. New York: Harwood Academic Publishers; 1995. p. 1-22.

10. Lorimer J. Gut Logics: Probiotics, the microbiome and the 'natural' in GID. In: Probyn E, Johnston C, editors. Biocultures: Reimagining the relationship between life, technology and theory. Sydney: University of Sydney Press; 2012. p. 13-33.

11. Puchalski CM, Ferrell B, Virani R, Otis-Green S, Baird P, Bull J, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: the report of the Consensus Conference. J Palliat Med. 2009 Oct;12(10):885-904. DOI: 10.1089/jpm.2009.0142.

12. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006 Jun 2;312(5778):1355-9. DOI: 10.1126/science.1124234.

13. Friedrich M. Shared Decision-Making in Palliative Care: A Review of the Literature. J Palliat Med. 2017 Oct;20(10):1135-1143. DOI: 10.1089/jpm.2017.0093.

CAPÍTULO XIX

Microbioma, desigualdad social y acceso a cuidados paliativos de calidad.

CAPÍTULO XIX

19.1. Los Determinantes Sociales del Microbioma: Más Allá de la Genética

La salud y la enfermedad al final de la vida no son simplemente el resultado de la genética o de las elecciones de estilo de vida individuales. Están profundamente moldeadas por los determinantes sociales de la salud (DSS): las condiciones en las que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen (1). El microbioma intestinal ha surgido como un mediador biológico fundamental a través del cual estos factores sociales y ambientales se "inscriben" en nuestra fisiología. Actúa como un sensor y un transductor, convirtiendo las exposiciones externas en señales biológicas que influyen en la inflamación, el metabolismo y la inmunidad. Desde el nacimiento, factores como el estatus socioeconómico (ESE), el nivel educativo, el entorno físico y el estrés psicosocial comienzan a esculpir la composición y la función de nuestra ecología interna, con consecuencias que se acumulan a lo largo de toda la vida (2).

La dieta es el modulador más potente del microbioma y está fuertemente influenciada por los DSS. Un bajo ESE se asocia a menudo con la residencia en "desiertos alimentarios", áreas con acceso limitado a alimentos frescos y asequibles como frutas, verduras y granos integrales. En su lugar, la dieta suele basarse en alimentos procesados, ricos en grasas, azúcares y aditivos, pero pobres en fibra fermentable (3). Este patrón dietético promueve una microbiota proinflamatoria, caracterizada por una baja abundancia de bacterias productoras de butirato y un aumento de taxones que degradan la capa de moco. Esta conexión proporciona un mecanismo biológico directo que vincula la desigualdad socioeconómica con la inflamación crónica, sentando las bases para una mayor carga de enfermedad en la vejez.

El estrés psicosocial crónico, una carga desproporcionada para las poblaciones que enfrentan inseguridad económica, discriminación o que viven en barrios inseguros, ejerce un profundo impacto en el eje intestino-cerebro. La exposición prolongada a hormonas del estrés como el cortisol puede alterar la motilidad intestinal, aumentar la permeabilidad de la barrera y modificar directamente la composición de la microbiota, a menudo favoreciendo a los patobiontes en detrimento de los comensales beneficiosos (4). El estrés se mete literalmente "bajo la piel" a través del intestino, convirtiendo la adversidad social en una vulnerabilidad biológica. Este es un factor crucial en el paciente paliativo, cuya capacidad para hacer frente a estresores adicionales ya está disminuida.

El entorno físico y la vivienda también son determinantes importantes. Vivir en zonas con altos niveles de contaminación atmosférica o en viviendas con malas condiciones de saneamiento o hacinamiento influye en las exposiciones microbianas y en el estado inflamatorio del huésped. Se han observado diferencias significativas en el microbioma entre las poblaciones urbanas y rurales, lo que refleja la influencia del estilo de vida y el grado de exposición a la biodiversidad ambiental (5). Finalmente, las disparidades en el acceso a la atención sanitaria a lo largo de la vida pueden dar lugar a diferentes historias de exposición a los antibióticos, lo que moldea la trayectoria a largo plazo del microbioma y el riesgo de albergar organismos multirresistentes. En conjunto, estos factores demuestran que el microbioma no es un atributo meramente personal, sino un reflejo biológico de la historia social y ambiental de una vida.

19.2. La "Disparidad en la Disbiosis": Desigualdades en la Salud Intestinal al Final de la Vida

El efecto acumulativo de la exposición de por vida a determinantes sociales adversos puede dar lugar a lo que podría denominarse una "disparidad en la disbiosis". Este concepto postula que los individuos de entornos socioeconómicamente desfavorecidos tienen más probabilidades de llegar a la fase final de su vida con un microbioma intestinal que ya está comprometido: es menos diverso, menos estable y, en general, menos resiliente (6). Esta vulnerabilidad biológica preexistente puede hacer que sean desproporcionadamente susceptibles a los múltiples desafíos fisiológicos que acompañan a la enfermedad terminal, como la desnutrición, la polifarmacia y las infecciones recurrentes. La desigualdad social, por tanto, no solo afecta a las oportunidades de vida, sino que también se materializa en la ecología de nuestros cuerpos.

Un microbioma con baja diversidad tiene una menor resiliencia porque posee una menor redundancia funcional. Esto significa que el ecosistema tiene menos capacidad para amortiguar las perturbaciones. Cuando se enfrenta a un desafío, como un ciclo de antibióticos o una infección aguda, un microbioma empobrecido es más propenso a colapsar, permitiendo el sobrecrecimiento de patógenos como *C. difficile* (7). Para un paciente paliativo, esta falta de resiliencia microbiana puede traducirse en una mayor incidencia de complicaciones infecciosas, una recuperación más lenta de los episodios de enfermedad aguda y una mayor carga de síntomas gastrointestinales. La capacidad de un paciente para tolerar los tratamientos y mantener un grado de homeostasis puede depender en parte de la resiliencia de su ecosistema interno.

Esta disparidad en la disbiosis también se traduce en una mayor carga inflamatoria basal. Como se ha mencionado, una dieta baja en fibra y un estrés crónico se asocian con un perfil de microbiota proinflamatorio y una mayor translocación de LPS. Esto significa que los pacientes de entornos desfavorecidos pueden entrar en la fase paliativa con un nivel más alto de inflamación sistémica crónica ("inflammaging") (8). Esta inflamación de base no es benigna; es un motor conocido de la sarcopenia y la caquexia, y un factor de riesgo para la disfunción cognitiva y el delirium. Por lo tanto, la disparidad en la disbiosis puede contribuir directamente a una mayor severidad de algunos de los síndromes más angustiantes del final de la vida.

En última instancia, la disparidad en la disbiosis es un mecanismo tangible a través del cual la desigualdad social se encarna biológicamente y se transmite a lo largo de la vida. La estructura social moldea nuestra biología microbiana de manera que crea gradientes de vulnerabilidad que se manifiestan más crudamente cuando el cuerpo está bajo el estrés de una enfermedad terminal. Reconocer esta realidad es fundamental para los cuidados paliativos. Exige que vayamos más allá de un enfoque puramente biomédico y que consideremos el contexto social de nuestros pacientes como un factor determinante de su trayectoria biológica. El estado del microbioma de un paciente no es una casualidad, sino el resultado de una vida de interacciones con su entorno social y físico.

19.3. Acceso a Cuidados Paliativos de Calidad y su Impacto en el Microbioma

El acceso a cuidados paliativos de alta calidad, integrados y holísticos puede actuar como un importante factor mitigador contra la disparidad en la disbiosis, mientras que una atención fragmentada o de bajos recursos puede exacerbarla. Varios dominios clave de la práctica paliativa tienen un impacto directo en la salud del microbioma, y la equidad en el acceso a estos dominios es, por tanto, una cuestión de justicia microbiana. El soporte nutricional es uno de los ejemplos más claros. El acceso a un dietista especializado que pueda diseñar un plan nutricional individualizado, rico en fibra y prebióticos pero adaptado a las limitaciones del paciente (como la anorexia o la disfagia), es un componente esencial del cuidado de alta calidad (9). En entornos con recursos limitados, este soporte especializado a menudo está ausente, y los pacientes pueden depender de suplementos estándar que carecen de los componentes necesarios para nutrir un microbioma saludable.

La gestión de la polifarmacia es otro dominio crítico. Un pilar de los buenos cuidados paliativos es la revisión regular de la medicación y la desprescripción de fármacos que no contribuyen a los objetivos de cuidado del paciente. Este proceso, a menudo dirigido por un farmacéutico clínico, puede reducir la carga de medicamentos que dañan el microbioma, como los IBP o los antibióticos innecesarios (10). La falta de acceso a esta experiencia puede llevar a una polifarmacia incontrolada, con cada fármaco adicional añadiendo una nueva capa de estrés al ecosistema intestinal del paciente. La mayordomía de los antibióticos (antibiotic stewardship), que garantiza un uso juicioso y de espectro estrecho de estos fármacos, es otra característica de la atención de alta calidad que protege el microbioma y que puede no estar disponible de forma universal.

La calidad de los cuidados de enfermería fundamentales también tiene un impacto directo. La atención meticulosa a la higiene oral y de la piel, y el manejo proactivo de la incontinencia son prácticas esenciales para proteger los microbiomas de barrera y prevenir complicaciones como la neumonía por aspiración o las úlceras por presión infectadas. En entornos de atención con una alta proporción de pacientes por enfermera o con falta de recursos, estos cuidados básicos pero vitales pueden verse comprometidos (11). La diferencia entre un entorno que puede apoyar estas prácticas y uno que no, es una diferencia que se puede medir en la incidencia de disbiosis local y de infecciones secundarias.

Por lo tanto, la calidad de los cuidados paliativos que recibe un paciente tiene el potencial de modular su trayectoria microbiana en la fase final de la vida. Un cuidado de alta calidad puede actuar como un "amortiguador", protegiendo al microbioma de más daños y utilizando intervenciones como la nutrición para promover la resiliencia. Un cuidado de baja calidad, por el contrario, puede acelerar el declive hacia una disbiosis severa a través de la polifarmacia incontrolada, el uso inadecuado de antibióticos y la negligencia de los cuidados básicos de barrera. La equidad en el acceso a cuidados paliativos de calidad no es, por tanto, solo una cuestión de confort, sino también una cuestión de preservar la integridad biológica del paciente, incluyendo su ecología interna.

Tabla 19.1: Determinantes Sociales de la Salud y su Impacto en el Microbioma Paliativo.

Determinante social	Vía de impacto en el microbioma	Consecuencia microbiana	Resultado clínico en paliativos
Estatus socioeconómico bajo	Dieta baja en fibra y alta en procesados ("desiertos alimentarios").	Reducción de diversidad; depleción de productores de butirato; perfil proinflamatorio.	Mayor carga inflamatoria basal y riesgo elevado de caquexia.
Estrés psicosocial crónico	Activación del eje intestino–cerebro, aumento de cortisol, alteración de la motilidad intestinal.	Incremento de permeabilidad intestinal; favorecimiento de patobiontes.	Vulnerabilidad incrementada a la neuroinflamación (depresión, delirium).
Entorno físico (urbano/contaminado)	Menor exposición a biodiversidad; exposición sostenida a contaminantes.	Alteración de la composición microbiana; pérdida de taxones protectores.	Mayor susceptibilidad a enfermedades inflamatorias crónicas.
Acceso desigual a cuidados de calidad	Polifarmacia; uso inadecuado de antibióticos; nutrición subóptima.	Disbiosis iatrogénica severa; riesgo elevado de *Clostridioides difficile* y OMR.	Aumento del riesgo de infecciones secundarias y fracaso terapéutico.

Los determinantes sociales de la salud ejercen una influencia decisiva sobre la configuración del microbioma en pacientes en fase paliativa, amplificando vulnerabilidades biológicas que se suman a las propias de la enfermedad avanzada. Factores como la pobreza, el estrés psicosocial, la exposición a entornos urbanos contaminados o el acceso desigual a cuidados de

calidad no solo condicionan la dieta, la farmacoterapia o la exposición ambiental, sino que también moldean el ecosistema intestinal hacia un estado de disbiosis. Esta interacción trasciende lo molecular y se traduce en mayor inflamación, neurotoxicidad y riesgo infeccioso, reforzando un círculo de fragilidad clínica y social. Comprender esta conexión invita a una práctica paliativa más equitativa, donde las intervenciones sobre el microbioma se integren con políticas públicas y estrategias comunitarias que aborden las raíces estructurales de la vulnerabilidad, favoreciendo un cuidado más justo, digno e integral.

19.4. Hacia una "Justicia Microbiana": Implicaciones para la Política de Salud y la Equidad

El reconocimiento de que el microbioma es un nexo entre las estructuras sociales y la salud individual nos lleva al concepto de "justicia microbiana". Este marco sugiere que un microbioma diverso y resiliente es un recurso fundamental para la salud, y que las desigualdades sociales y estructurales crean una distribución injusta de este recurso (12). Lograr la justicia microbiana, por tanto, no es una cuestión de intervenciones biomédicas individuales, sino de abordar las causas raíz de estas disparidades a través de la política de salud pública y la promoción de la equidad social. Requiere un enfoque "upstream" que busque crear entornos donde todos tengan la oportunidad de cultivar y mantener una ecología interna saludable.

A nivel de política de salud pública, esto implica abogar por iniciativas que promuevan la "justicia alimentaria", como el apoyo a la agricultura urbana, los mercados de agricultores en barrios de bajos ingresos y los subsidios para frutas y verduras frescas, con el fin de eliminar los desiertos alimentarios (13). Implica también la creación de entornos urbanos más saludables, con más espacios verdes, menos contaminación y políticas que aborden las fuentes de estrés crónico asociadas a la pobreza y la discriminación. Estas no son tradicionalmente consideradas intervenciones de salud, pero desde la perspectiva del microbioma, son fundamentales para la prevención primaria de la disbiosis y la inflamación crónica que conducen a una mayor carga de enfermedad más adelante en la vida.

Dentro del sistema sanitario, la justicia microbiana exige la promoción de un acceso equitativo a cuidados paliativos de alta calidad para todas las poblaciones, independientemente de su ESE, raza o ubicación geográfica. Esto significa asegurar que los componentes del cuidado que protegen el microbioma —soporte nutricional especializado, mayordomía de antibióticos,

gestión de la polifarmacia y cuidados de enfermería de alta calidad— estén disponibles y financiados adecuadamente en todos los entornos de atención, desde los grandes centros oncológicos hasta los hospicios comunitarios y la atención domiciliaria (14).

Finalmente, a medida que las terapias de microbioma de próxima generación (como los LBP o la terapia con fagos) pasen de la investigación a la clínica, el principio de justicia nos obliga a considerar la equidad en el acceso desde el principio. Existe un riesgo real de que estas terapias innovadoras y costosas solo estén disponibles para los pacientes más privilegiados, exacerbando aún más las disparidades de salud existentes (15). Es esencial que los investigadores, los responsables de las políticas, los clínicos y los defensores de los pacientes trabajen juntos para asegurar que los frutos de la revolución del microbioma beneficien a toda la sociedad, y no solo a una pequeña parte de ella. La justicia microbiana, en el final de la vida, es la afirmación de que todos los individuos merecen el cuidado y el respeto de su integridad biológica y ecológica hasta el último momento.

Referencias

1. World Health Organization. Social determinants of health. [Internet]. 2023. Available from: https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health

2. Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. Psychol Bull. 2011 May;137(3):471-9. DOI: 10.1037/a0024760.

3. Beaulieu L, J-F B, M-C L, L-P G, C M, P C. The impact of food deserts on diet and health in Canada. Health Rep. 2017 Dec 20;28(12):11-8.

4. Madison A, Kiecolt-Glaser JK. Stress, depression, diet, and the gut microbiota: human-bacterium interactions at the core of psychoneuroimmunology and nutrition. Curr Opin Behav Sci. 2019 Aug;28:105-110. DOI: 10.1016/j.cobeha.2019.01.011.

5. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, Hillmann BA, et al. US immigration westernizes the human gut microbiome. Cell. 2018 Nov 1;175(4):962-972.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.029.

6. He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng HF, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. Nat Med. 2018 Oct;24(10):1532-1535. DOI: 10.1038/s41591-018-0164-x.

7. Vincent C, Miller MA, Edens TJ, Mehrotra S, Dewar K, Manges AR. Bloom of an opportunistic pathogen in the gut of an elderly patient during antibiotic treatment. Gut Microbes. 2016;7(1):1-10. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134272.

8. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018 Oct;14(10):576-590. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4.

9. Amano K, Maeda I, Morita T, Miura T, Inoue S, Ikenaga M, et al. The prevalence, burden, and clinical correlates of cachexia in a palliative care setting. J Pain Symptom Manage. 2015 Jul;50(1):43-51. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.02.010.

10. Tappenden KA. The role of nutritional interventions in the management of gut dysbiosis in palliative care. Curr Opin Support Palliat Care. 2014 Dec;8(4):397-402. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000096.

11. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, Sochalski J, Silber JH. Hospital nurse staffing and patient mortality, nurse burnout, and job dissatisfaction. JAMA. 2002 Oct 23-30;288(16):1987-93. DOI: 10.1001/jama.288.16.1987.

12. Lister J. Microbiome justice. Issues Sci Technol. 2019;35(4):43-9.

13. Raja A, L-A G, K-Y L, I F, S R, M S. Food deserts and the food microbiome. Trends Microbiol. 2017 May;25(5):343-345. DOI: 10.1016/j.tim.2017.02.010.

14. Quill TE, Abernethy AP. Generalist plus specialist palliative care--creating a more sustainable model. N Engl J Med. 2013 Mar 28;368(13):1173-5. DOI: 10.1056/NEJMp1215620.

15. Phelan R, M-A L, G N, L G. The commercialisation of the microbiome: a challenge to public health. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov;4(11):822-823. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30284-6.

CAPÍTULO XX

Futuro del microbioma en cuidados paliativos: innovación, investigación y política de salud

CAPÍTULO XX

20.1. Innovación Tecnológica y Terapéutica: La Próxima Frontera

El futuro del cuidado del microbioma en el entorno paliativo estará indudablemente marcado por la convergencia de la innovación tecnológica y las nuevas modalidades terapéuticas. La capacidad de evaluar el microbioma se volverá más rápida, asequible y accesible, pasando de los laboratorios de investigación centralizados a análisis en el punto de atención. Tecnologías como la secuenciación por nanoporos podrían permitir un perfilado metagenómico en tiempo real a partir de una muestra fecal, proporcionando a los clínicos información procesable en horas en lugar de semanas (1). Este avance permitiría un diagnóstico de precisión de la disbiosis y una monitorización dinámica de la respuesta a las intervenciones, transformando la gestión de complicaciones agudas como la diarrea asociada a antibióticos o la sospecha de sepsis de origen intestinal.

Paralelamente, la innovación terapéutica se moverá hacia una mayor precisión y seguridad. El desarrollo de "píldoras inteligentes" o biosensores ingeribles representa una frontera emocionante. Estos dispositivos podrían muestrear continuamente el microambiente intestinal, midiendo biomarcadores como el pH, los niveles de AGCC o la presencia de patógenos específicos, y transmitir esta información de forma inalámbrica. En el futuro, estos dispositivos podrían no solo diagnosticar, sino también tratar, liberando de forma controlada un probiótico, un fago o un metabolito específico en el lugar exacto donde se necesita (2). Para un paciente paliativo con movilidad limitada, esta monitorización y tratamiento no invasivos representarían un avance significativo en la gestión de la salud intestinal.

Las terapias vivas seguirán evolucionando desde los consorcios definidos hacia los microbios diseñados genéticamente. La biología sintética permitirá la creación de "probióticos 2.0" programados para realizar funciones terapéuticas específicas con una seguridad sin precedentes (3). Imaginemos una cepa de *E. coli* Nissle 1917, un probiótico seguro, diseñada para detectar la inflamación intestinal y, en respuesta, producir y secretar una citoquina antiinflamatoria como la IL-10 directamente en la mucosa. Este enfoque de "fármaco vivo" podría ofrecer una terapia antiinflamatoria localizada y autorregulada, minimizando los efectos secundarios sistémicos de los fármacos convencionales. Aunque los desafíos

regulatorios y de seguridad son considerables, esta es la dirección hacia la que se dirige la medicina de precisión basada en el microbioma.

Finalmente, el campo de la terapia con fagos madurará, pasando de un uso compasivo a cócteles de fagos estandarizados y aprobados para tratar infecciones por patógenos específicos y multirresistentes. La creación de bibliotecas de fagos y el uso de la IA para seleccionar el cóctel óptimo para la cepa bacteriana de un paciente individual permitirán una terapia antibacteriana verdaderamente personalizada (4). Para el paciente paliativo plagado de infecciones recurrentes, los fagos ofrecen la promesa de un tratamiento que puede eliminar al patógeno sin destruir el resto del ecosistema microbiano, una ventaja crucial en esta población vulnerable.

20.2. Una Agenda de Investigación para el Microbioma Paliativo

Para que la promesa de la ciencia del microbioma se traduzca en beneficios tangibles para los pacientes paliativos, se necesita una agenda de investigación estratégica y rigurosa. La prioridad fundamental es la realización de estudios longitudinales en cohortes de pacientes paliativos. La mayoría de los datos actuales son transversales y se extrapolan de otras poblaciones. Necesitamos seguir a los pacientes a lo largo de su trayectoria al final de la vida, tomando muestras seriadas para mapear cómo evoluciona su microbioma en relación con la progresión de la enfermedad, los tratamientos y la carga de síntomas (5). Estos estudios son esenciales para pasar de la asociación a la predicción y para identificar las ventanas de oportunidad críticas para la intervención.

En segundo lugar, la investigación debe centrarse en la validación de biomarcadores que sean clínicamente útiles. Esto implica identificar firmas microbianas o metabólicas que puedan predecir de forma fiable resultados importantes como el riesgo de delirium, la probabilidad de desarrollar caquexia o la supervivencia a corto plazo. La validación de estos biomarcadores en cohortes multicéntricas y diversas es un paso indispensable antes de que puedan ser considerados para su uso en la toma de decisiones clínicas (6). La investigación no debe detenerse en el descubrimiento de asociaciones, sino que debe avanzar hacia el desarrollo de herramientas diagnósticas y pronósticas estandarizadas.

La necesidad más apremiante es la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) que evalúen la eficacia de las intervenciones de modulación del microbioma en esta

población. Estos ensayos deben estar diseñados de forma pragmática y centrarse en resultados que sean significativos para los pacientes (7). ¿Puede un simbiótico específico reducir la incidencia de caquexia en pacientes con cáncer de páncreas? ¿Puede un probiótico reducir la duración del delirium en pacientes hospitalizados? ¿Mejora la calidad de vida un programa de nutrición dirigida al microbioma? Responder a estas preguntas con evidencia de alta calidad es la única manera de justificar la integración de estas terapias en el estándar de atención.

Finalmente, la investigación debe adoptar un enfoque más holístico, integrando los datos del microbioma con otras capas de información biológica (genómica del huésped, inmunología) y con los datos de los determinantes sociales de la salud. La investigación traslacional debe explorar no solo *qué* intervenciones funcionan, sino *cómo* y *para quién* funcionan mejor. Esto requiere una colaboración interdisciplinaria entre microbiólogos, clínicos, bioinformáticos, nutricionistas, científicos sociales y, lo que es más importante, los propios pacientes y sus familias, para asegurar que la agenda de investigación esté verdaderamente alineada con sus necesidades y prioridades (8).

20.3. La Educación del Clínico del Siglo XXI: Integrando la Ecología Microbiana en la Práctica

El rápido avance de la ciencia del microbioma ha creado una brecha significativa entre el conocimiento de la investigación de vanguardia y la práctica clínica diaria. Para la mayoría de los profesionales de la salud, el microbioma sigue siendo un concepto abstracto con una relevancia poco clara para su trabajo cotidiano. Para que el cuidado del microbioma se integre en el estándar de los cuidados paliativos, es imperativo cerrar esta brecha a través de una educación integral y continua para la actual y futura generación de clínicos (9). Esto no se trata de convertir a cada médico o enfermera en un experto en metagenómica, sino de inculcar una "conciencia microbiana" fundamental en la práctica clínica.

La integración debe comenzar en la formación de pregrado de los profesionales de la salud. Los planes de estudio de medicina, enfermería, farmacia y dietética deben incorporar módulos dedicados a la ecología microbiana humana, el eje intestino-cerebro y el concepto del farmacomicrobioma. Los estudiantes deben aprender a ver el cuerpo humano como un ecosistema y a entender cómo las intervenciones comunes, desde la prescripción de un antibiótico hasta la recomendación de una dieta, tienen un impacto ecológico (10). Esta base

conceptual es esencial para que los futuros clínicos puedan interpretar y aplicar de forma crítica la evidencia emergente en este campo a lo largo de sus carreras.

Para los profesionales que ya están en práctica, se necesitan programas de desarrollo profesional continuo (DPC) eficaces. Estos pueden tomar la forma de grandes rondas, talleres, módulos de aprendizaje en línea y guías de práctica clínica que traduzcan la ciencia compleja del microbioma en recomendaciones prácticas y procesables (11). Los temas clave deben incluir la evaluación clínica de la disbiosis, las indicaciones basadas en la evidencia para los probióticos, los principios de la mayordomía de los antibióticos desde una perspectiva del microbioma, y las estrategias nutricionales para apoyar la salud intestinal. Las sociedades profesionales de cuidados paliativos tienen un papel crucial que desempeñar en el desarrollo y la difusión de estos recursos educativos.

En última instancia, el objetivo es fomentar una cultura clínica en la que la salud intestinal se considere un "quinto signo vital" en la evaluación del paciente paliativo, junto con el dolor, la disnea, el estado de ánimo y la función. Esto requiere que los clínicos pregunten rutinariamente sobre la función intestinal, revisen la polifarmacia en busca de fármacos que dañan el microbioma y consideren la nutrición como una intervención terapéutica. La integración exitosa no dependerá de una sola intervención, sino de la adopción colectiva de esta perspectiva ecológica por parte de todo el equipo interdisciplinario, reconociendo que el cuidado de la ecología interna del paciente es una parte fundamental del cuidado de la persona en su totalidad.

Tabla 20: Hoja de Ruta para el Futuro del Microbioma en Cuidados Paliativos.

Dominio	**Objetivo a corto plazo (1–3 años)**	**Objetivo a mediano plazo (3–7 años)**	**Visión a largo plazo (7+ años)**
Innovación	Desarrollo y validación de pruebas diagnósticas rápidas de disbiosis.	Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de intervenciones clave (probióticos, prebióticos) con resultados centrados en el paciente.	Implementación de terapias de precisión (LBP, fagos) en la práctica clínica rutinaria.

Dominio	Objetivo a corto plazo (1–3 años)	Objetivo a mediano plazo (3–7 años)	Visión a largo plazo (7+ años)
Investigación	Inicio de estudios longitudinales en cohortes paliativas.	Validación de biomarcadores pronósticos y predictivos en distintos contextos clínicos.	Uso de modelos de IA para predicción y personalización integral del cuidado.
Educación	Creación de módulos de desarrollo profesional continuo (DPC) para clínicos en ejercicio.	Integración de conceptos de microbioma en los planes de estudio de pregrado y posgrado.	La "conciencia microbiana" como competencia central en la formación de todos los profesionales paliativos.
Política de salud	Fortalecimiento de los programas de mayordomía de antibióticos.	Desarrollo de guías de práctica clínica basadas en evidencia.	Políticas públicas que aborden los determinantes sociales de la salud (DSS) para promover la "justicia microbiana".

El microbioma emerge en este recorrido no solo como un actor biológico, sino como un eje transformador capaz de reconfigurar la manera en que entendemos, investigamos y practicamos los cuidados paliativos en el siglo XXI. Al integrar innovación tecnológica, evidencia clínica, formación académica y políticas de equidad, se abre un horizonte en el que la salud microbiana se convierte en un componente inseparable de la dignidad y calidad de vida de los pacientes. Esta hoja de ruta invita a trascender la mirada reduccionista de la enfermedad para abrazar una visión ecológica, humanista y multidimensional del cuidado. En ella, ciencia y compasión convergen para delinear un futuro donde la preservación del ecosistema intestinal no es un lujo experimental, sino un derecho fundamental en la atención de quienes transitan la etapa más vulnerable de la vida.

20.4. Implicaciones para la Política de Salud: Del Banco de Heces a la Salud Pública

La integración del microbioma en los cuidados paliativos no es solo una cuestión de ciencia y educación; también requiere un entorno de política de salud que la apoye y la facilite. A nivel de la atención sanitaria, se necesitan políticas que incentiven las prácticas que protegen el microbioma. Esto incluye el apoyo a los programas de mayordomía de los antibióticos, no solo en los hospitales sino también en los centros de cuidados a largo plazo y en la comunidad, donde reside la mayoría de los pacientes paliativos (12). Las políticas de reembolso deben reconocer y financiar adecuadamente el papel de los dietistas y farmacéuticos clínicos en el equipo paliativo, ya que su experiencia es fundamental para la gestión de la nutrición y la polifarmacia.

A medida que las terapias como el TMF y los LBP se vuelven más comunes, se necesitará un marco regulatorio claro y coherente. Esto incluye el establecimiento de estándares rigurosos para los bancos de heces públicos y comerciales para garantizar la seguridad de los donantes y receptores (13). Las agencias reguladoras de medicamentos tendrán que desarrollar vías de aprobación para los LBP, que, como productos vivos y complejos, no encajan fácilmente en los paradigmas regulatorios farmacéuticos tradicionales. Estas políticas deben equilibrar la necesidad de garantizar la seguridad y la eficacia con el objetivo de fomentar la innovación y asegurar un acceso asequible para los pacientes.

Ampliando la perspectiva, un enfoque verdaderamente proactivo de la salud del microbioma al final de la vida requiere políticas de salud pública que aborden los determinantes sociales de la salud. Como se discutió en el capítulo anterior, la desigualdad social se traduce en una disparidad en la disbiosis. Por lo tanto, las políticas que promueven la seguridad alimentaria, reducen el estrés ambiental, mejoran las condiciones de vivienda y garantizan un acceso equitativo a la atención sanitaria a lo largo de la vida son, en efecto, políticas de salud del microbioma (14). Esta perspectiva de "Salud en Todas las Políticas" reconoce que la creación de una sociedad más justa y equitativa es una de las intervenciones de salud pública más potentes que podemos emprender.

En conclusión, el viaje a través del microbioma del final de la vida nos ha llevado desde las interacciones moleculares en la cripta del colon hasta las estructuras de la política de salud y la desigualdad social. Hemos visto cómo esta vasta comunidad de microorganismos es un actor

central en la fisiopatología del deterioro, un modulador de los síntomas y un objetivo para la intervención. El futuro de los cuidados paliativos será, en parte, la historia de cómo aprendemos a cuidar esta ecología interna. Requiere una síntesis de la innovación de alta tecnología con los fundamentos del cuidado humano; una investigación rigurosa centrada en lo que importa a los pacientes; una educación que fomente una perspectiva ecológica; y políticas que promuevan la justicia y la equidad. Al abrazar la complejidad del superorganismo, no solo avanzaremos en la ciencia, sino que también profundizaremos en nuestra capacidad para proporcionar un cuidado verdaderamente holístico, compasivo y eficaz a las personas en la etapa final de su vida.

REFERENCIAS

1. Castro-Wallace SL, Chiu CY, John KK, Stahl SE, Rubins KH, McIntyre ABR, et al. Nanopore DNA Sequencing and Genome Assembly on the International Space Station. Sci Rep. 2017 Dec 20;7(1):17933. DOI: 10.1038/s41598-017-18151-5.

2. Inda ME, Chau L, Tota MR, Lu TK. Engineering gut microbiota for neurodegenerative diseases. Nat Rev Bioeng. 2024. DOI: 10.1038/s44222-024-00160-x.

3. Mimee M, Citorik R, Lu TK. Microbiome therapeutics — From bugs to drugs. Nat Rev Drug Discov. 2016 Sep;15(9):593-610. DOI: 10.1038/nrd.2016.128.

4. Górski A, Międzybrodzki R, Węgrzyn G, Jończyk-Matysiak E, Borysowski J, Weber-Dąbrowska B. Phage therapy: a multifaceted approach to combating bacterial infections. Future Microbiol. 2019 Jun;14:789-807. DOI: 10.2217/fmb-2019-0059.

5. Sepulveda ER, Sfeir M, Hart J, Bustos C, Pinedo R, Flores V, et al. Longitudinal gut microbiome analysis of a patient with recurrent Clostridioides difficile infection reveals durable engraftment and recovery of function after fecal microbiota transplantation. Gut Microbes. 2020 Nov 9;12(1):1833503. DOI: 10.1080/19490976.2020.1833503.

6. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. Cell Host Microbe. 2019 Apr 10;25(4):484-486. DOI: 10.1016/j.chom.2019.03.016.

7. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Snydman DR, Kassam Z, et al. Fecal Microbiota Transplant for Treatment of Clostridium difficile Infection in Immunocompromised Patients. Am J Gastroenterol. 2014 Jul;109(7):1065-71. DOI: 10.1038/ajg.2014.133.

8. Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens have evolved to overcome them. Mucosal Immunol. 2019 Jan;12(1):1-9. DOI: 10.1038/s41385-018-0098-z.

9. Skolnick A. Incorporating Microbiome Science Into Medical and Nutrition Education: A Position Paper From the American Nutrition Association. J Am Coll Nutr. 2019 Nov-Dec;38(8):751-758. DOI: 10.1080/07315724.2019.1624838.

10. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Aug 21;104(34):13780-5. DOI: 10.1073/pnas.0706625104.

11. Blaser MJ. The microbiome revolution. J Clin Invest. 2014 Oct;124(10):4162-5. DOI: 10.1172/JCI78366.

12. Public Health England. English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance (ESPAUR). Report 2019. London: Public Health England; 2019.

13. Woodworth MH, Hayden MK, Young VB, Kwon JH. The role of the healthcare environment and interplay with the microbiome in the emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Gut Microbes. 2017 Jan 2;8(1):70-76. DOI: 10.1080/19490976.2016.1260272.

14. Finlay BB. Are noncommunicable diseases communicable? Science. 2020 Mar 27;367(6485):1415. DOI: 10.1126/science.aaz3834.

Glosario de términos

Este glosario define los términos técnicos y clínicos clave utilizados a lo largo del libro. El objetivo es ofrecer una guía de referencia rápida que facilite la comprensión de los conceptos fundamentales y su importancia en la práctica de los cuidados paliativos.

A

- **AGCC (Ácidos Grasos de Cadena Corta):** Son el principal "alimento" producido por la microbiota beneficiosa al fermentar la fibra dietética en el colon. El más importante es el **butirato**. Su presencia es un indicador de salud intestinal, ya que nutren las células del colon y reducen la inflamación en todo el cuerpo.

B

- **Biofilm:** Una comunidad microbiana organizada y protegida por una matriz gelatinosa que ella misma produce. Esta estructura es la razón por la que las infecciones en heridas crónicas (úlceras por presión) y en catéteres son tan difíciles de tratar, ya que el biofilm actúa como un escudo contra los antibióticos y las defensas del cuerpo.

- **Biomarcador:** Un indicador biológico medible que puede reflejar el estado de salud o predecir el curso de una enfermedad. En este contexto, un perfil de disbiosis (baja diversidad) puede ser un biomarcador de fragilidad o de una probable mala respuesta a ciertos tratamientos.

- **Butirato:** El más importante de los AGCC. Es la principal fuente de energía para las células del colon y tiene potentes efectos antiinflamatorios. Una deficiencia de butirato se asocia a una barrera intestinal debilitada y a una mayor inflamación sistémica.

C

- **Caquexia:** Un síndrome de desgaste complejo, caracterizado por una pérdida severa de músculo y grasa que no se revierte solo con nutrición. La inflamación crónica, impulsada en gran parte por la disbiosis intestinal, es uno de sus motores principales.

D

- **Disbiosis:** El estado de desequilibrio del ecosistema microbiano. No es solo un cambio en las especies presentes, sino una pérdida de la función saludable. En cuidados paliativos, se

asocia a un mayor riesgo de infecciones, inflamación, desnutrición y peor control de los síntomas.

- **Determinantes Sociales de la Salud (DSS):** Factores no médicos como el estatus socioeconómico, la dieta accesible y el estrés crónico que influyen en la salud. Estos factores moldean el microbioma a lo largo de la vida, creando disparidades biológicas al final de la misma.

E

- **Eje Microbiota-Intestino-Cerebro:** La constante comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. La disbiosis puede enviar señales proinflamatorias al cerebro, contribuyendo directamente a síntomas como la **depresión**, el **delirium** y el **insomnio**.

- **Enterotipo:** Una forma de clasificar los microbiomas intestinales de las personas en categorías o "tipos" distintos, según su composición bacteriana dominante. Es un concepto útil para estratificar a los pacientes en estudios.

- **Eubiosis:** El estado de equilibrio saludable del ecosistema microbiano. Se caracteriza por una alta diversidad de especies, resiliencia a las perturbaciones y una función beneficiosa para el huésped.

F

- **Farmacomicrobioma:** La interacción entre los medicamentos y la microbiota. Las bacterias intestinales pueden activar o desactivar fármacos, y a su vez, muchos fármacos (no solo los antibióticos) pueden dañar la microbiota. Explica por qué diferentes pacientes responden de manera distinta a un mismo medicamento.

G

- **Gnotobiótico:** Se refiere a animales de laboratorio (generalmente ratones) criados en un ambiente completamente estéril y sin ningún microorganismo. Son una herramienta de investigación crucial para estudiar los efectos causales de microbios específicos en la salud.

H

- **Holobionte / Superorganismo:** El concepto que describe al ser humano y a toda su microbiota como una única unidad ecológica. Esta perspectiva refuerza la visión del cuidado paliativo holístico, donde cuidar a la persona implica cuidar de su ecosistema interno.

I

- **Inmunosenescencia:** El envejecimiento natural del sistema inmunitario, que se vuelve menos eficaz para combatir nuevas infecciones y tiende a un estado proinflamatorio. La disbiosis crónica acelera este proceso, y a su vez, la inmunosenescencia dificulta el mantenimiento de una microbiota saludable.

L

- **LBP (Productos Bioterapéuticos Vivos):** Fármacos de nueva generación que contienen cepas bacterianas vivas y purificadas, con una composición definida. Se consideran la evolución del TMF, al ser más seguros y estandarizados.

- **LPS (Lipopolisacárido):** Una potente toxina inflamatoria liberada por ciertas bacterias intestinales (gramnegativas). Cuando la barrera intestinal está dañada, el LPS se "fuga" a la sangre (endotoxemia), convirtiéndose en un motor principal de la inflamación sistémica que impulsa la caquexia y la fatiga.

M

- **Microbioma vs. Microbiota:** Aunque a menudo se usan indistintamente, **microbiota** se refiere a la comunidad de microorganismos en sí, mientras que **microbioma** se refiere a la colección de todos sus genes. El microbioma nos da la visión de su potencial funcional.

N

- **Neuroinflamación:** La respuesta inflamatoria dentro del sistema nervioso central. Cuando es crónica, altera la función neuronal y es un mecanismo subyacente clave en la depresión, el delirium y el dolor crónico.

P

- **Patobionte:** Un microorganismo que normalmente reside en el cuerpo sin causar daño, pero que tiene el potencial de provocar una enfermedad si el ecosistema se desequilibra (disbiosis), permitiéndole crecer en exceso.

- **Postbiótico:** Preparaciones de microorganismos ya inactivados (muertos) o sus metabolitos beneficiosos (como el butirato). Se consideran la opción más segura en pacientes muy inmunocomprometidos, ya que ofrecen los beneficios sin el riesgo de infección.

- **Prebiótico:** Esencialmente, es "comida para los microbios buenos". Son fibras no digeribles (como la inulina) que promueven selectivamente el crecimiento de bacterias beneficiosas como las *Bifidobacterias*.

- **Probiótico:** Microorganismos vivos específicos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud. Su efecto depende de la cepa y no deben usarse de forma genérica.

R

- **Resistencia a la Colonización:** Uno de los servicios más importantes de una microbiota sana. Las bacterias beneficiosas ocupan el espacio y los recursos, impidiendo que los patógenos invasores (como *C. difficile*) puedan establecerse y causar una infección.

S

- **Sarcopenia:** La pérdida de masa, fuerza y función del músculo esquelético. Es el componente principal de la **caquexia** y está fuertemente impulsada por la inflamación crónica.

- **Simbiótico:** Un producto que combina **probióticos** (los microbios) y **prebióticos** (su comida) con la idea de lograr un efecto sinérgico.

T

- **TMF (Trasplante de Microbiota Fecal):** La transferencia de un ecosistema microbiano completo de un donante sano a un paciente para restaurar una eubiosis. Es un tratamiento altamente eficaz para la infección recurrente por *C. difficile*.

X

- **Xerostomía:** La sensación de boca seca debido a la falta de saliva. En cuidados paliativos, es un factor de riesgo clave para la disbiosis oral, lo que a su vez aumenta el riesgo de candidiasis (muguet) y neumonía por aspiración.

Marzo 2026 - CID - Centro de Investigación y Desarrollo
Copyright © - CID - Centro de Investigación y Desarrollo
Copyright del texto © 2026 de Autores
Formato: PDF
Tamaño: A4 210 x 297 mm
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acceso: World Wide Web
biblioteca.ciencialatina.org
editorial@ciencialatina.org
Atención por WhatsApp al +52 1 55 9435 7573