



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS
INTESTINALES CRÓNICAS

La prevalencia de las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIIC) es especialmente elevada en los países occidentales: aproximadamente 3 de cada 1000 habitantes en América del Norte, Oceanía y numerosos países europeos . En países emergentes, las cifras aumentan debido al creciente proceso de urbanización. Si bien se han descrito disbiosis bacterianas, fúngicas y virales en pacientes con EIIIC, se desconoce si son la causa o la consecuencia de la enfermedad.

¿Además, podrían desempeñar un papel en el desencadenamiento, mantenimiento o severidad de la inflamación, generando así un círculo vicioso?

¹Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16

ÍNDICE



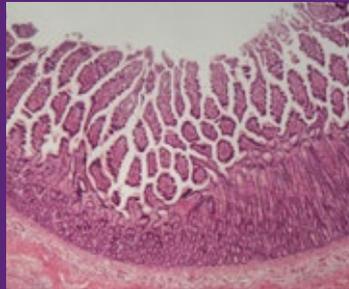
1

LAS DISBIOSIS EN LAS EIC

La disbiosis bacteriana, un indicador de EIC
P. 5

Cada EIC tiene su propio viroma
P. 6

¿Una disbiosis fúngica relacionada con el entorno?
P. 7



2

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISBIOSIS

Papel del epitelio intestinal y de la respuesta inmunitaria innata
P. 8

Enfoque sobre el papel de los péptidos antimicrobianos
P. 10



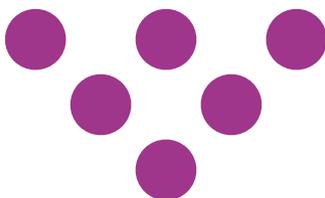
3

¿CUÁL ES EL LUGAR QUE OCUPA LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA?

Trasplante de microbiota fecal: resultados heterogéneos
P. 11

Uso de probióticos: la cepa VSL#3 marca la diferencia
P. 12

PALABRA DE EXPERTO
Pr Philippe Seksik P. 14

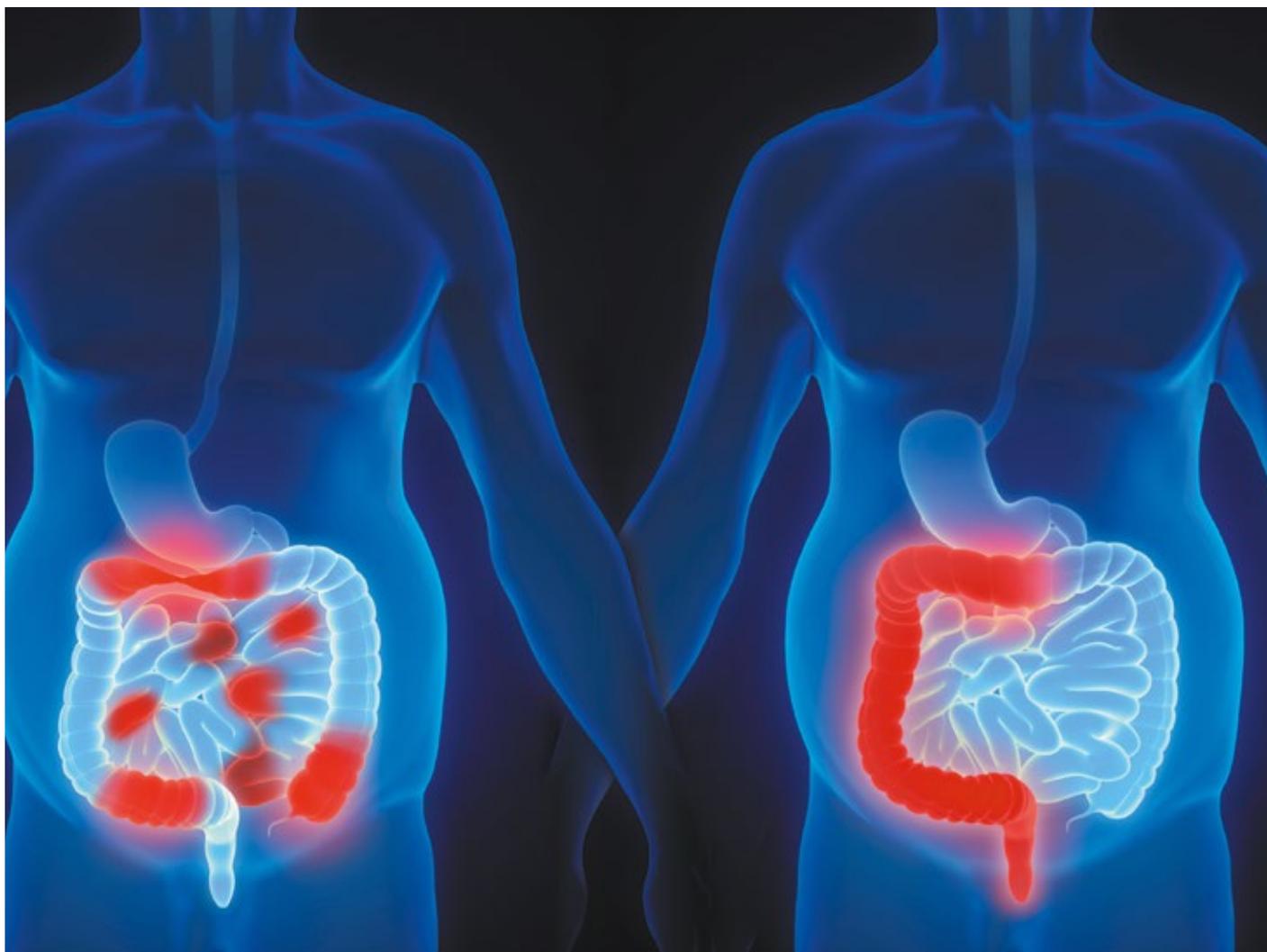


1



LAS DISBIOSIS EN LAS EIIC

Las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIC) se caracterizan por una inflamación de la pared del tubo digestivo que puede afectar a todo el tracto intestinal (enfermedad de Crohn, o EC) o estar localizada en el recto y colon (colitis ulcerosa, o CU). Se asocian a alteraciones de la biodiversidad y composición de las microbiotas bacterianas, fúngicas y virales, sospechosas de participar en su patogénesis o en la progresión de la enfermedad.



La disbiosis bacteriana, un indicador de EIIc

Las EIIc van acompañadas de una doble disbiosis bacteriana intestinal caracterizada por la reducción de ciertas cepas beneficiosas y el aumento de cepas patógenas. Estas anomalías en la composición podrían ser tanto la causa como la consecuencia de estas patologías, generando un círculo vicioso.



Escherichia coli

En pacientes con EIIc se observan alteraciones estructurales y funcionales de la microbiota intestinal, que vienen acompañadas de una diferencia de composición entre los pacientes que se encuentran en la fase aguda de la enfermedad y aquellos en fase de remisión².

MENOS BACTERIAS BENEFICIOSAS, MÁS PATÓGENOS

Primera característica: una menor proporción de Firmicutes respecto a la de Bacteroidetes. Se observa una disminución de la abundancia de algunas bacterias beneficiosas pertenecientes al filo Firmicutes, por ejemplo una menor

presencia de *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria comensal con propiedades antiinflamatorias cuya reducción es característica de la EC; por otra parte, también se observa frecuentemente una disminución en la proporción de Firmicutes en pacientes con EIIc, o una reducción en la cantidad de *Bacteroides fragilis* (Bacteroidetes), una bacteria que ha demostrado tener efectos protectores en modelos murinos de colitis inducida. En pacientes con EIIc en fase aguda, se ha observado también una menor abundancia de *Clostridium coccooides*, *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium*².

Segunda característica: un exceso

de microorganismos potencialmente dañinos, especialmente especies de gammaproteobacterias y actinobacterias. En uno de cada tres pacientes con EC, la mucosa es invadida por una cepa de *Escherichia coli* llamada ECAI (*Escherichia coli adherente invasiva*)³. A diferencia de otros agentes infecciosos, estas cepas logran atravesar la barrera formada por la mucosa intestinal, se adhieren a ella e invaden las células epiteliales intestinales, sobreviven y se replican en los macrófagos, provocando la secreción de grandes cantidades de TNF α y desencadenando el proceso inflamatorio.

DISBIOSIS: ¿CAUSA Y CONSECUENCIA DE LAS EIIc?

Esta disbiosis intestinal bacteriana, posiblemente característica de las EIIc, podría participar en su patogénesis. Un estudio llevado a cabo en ratones con predisposición genética a la CU, reveló la existencia de una relación bidireccional entre esta enfermedad y la disbiosis intestinal. La disbiosis bacteriana no solo podría contribuir a la aparición de las EIIc sino que también podría ser una consecuencia secundaria de la inflamación del intestino.

Existen diferentes explicaciones posibles de este fenómeno: algunas especies pertenecientes al filo Firmicutes poseen propiedades antiinflamatorias y son importantes productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (en particular, butirato), único sustrato energético de los colonocitos. Además, una reducción de la cantidad de Firmicutes podría provocar o intensificar el proceso inflamatorio local mediante la disminución de las concentraciones de citoquinas antiinflamatorias (importantes reguladores de la inmunidad de las mucosas) o mediante la alteración de la función de barrera del colon inducida por un déficit de AGCC⁴.

² Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. *Nutrients*. 2017 Aug 30;9(9), pii: E962. doi: 10.3390/nu9090962

³ Torres J, Mehndru S, Colombel JF et al. *Crohn's disease*. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755

⁴ Kho ZY, Lal SK. *The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease*. *Front Microbiol*. 2018 Aug 14;9:1835

⁵ Coretti L, Natale A, Cuomo M et al. *The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease*. *Mediators Inflamm*. 2017; :2017:8392523

⁶ Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG 3rd et al. *Functional characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice*. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar 3;2(4):468-481. eCollection 2016 Jul.

Cada EIIC tiene su propio viroma

Además de las bacterias, la microbiota intestinal alberga también virus. Aunque los estudios realizados sobre el viroma son escasos, la presencia o ausencia de ciertas familias parecen ser específicas de la EC y de la CU.

El segundo componente de la microbiota que podría estar implicado en las EIIC es el viroma (componente viral de la microbiota), formado a la vez por virus que infectan organismos eucariotas y por bacteriófagos que infectan células bacterianas, siendo estos últimos los más estudiados. En pacientes con EIIC se observa una disbiosis del viroma, por ejemplo, una pérdida de diversidad acompañada de una mayor variabilidad de virus intestinales en pacientes con EC; un estudio llevado a cabo en 2015 en Estados Unidos y en Reino Unido reveló una mayor riqueza del viroma entérico en pacientes con EC o CU⁷.

INFLUENCIA DE LOS BACTERIÓFAGOS EN LA MICROBIOTA BACTERIANA

Los bacteriófagos, diez veces más numerosos que las bacterias, participan en la dinámica de la microbiota mediante el control de la abundancia y la diversidad bacteriana, lo que resulta en un efecto protector o perjudicial: en pacientes con EC, la expansión de los bacteriófagos *Caudovirales* se asocia con una pérdida de diversidad bacteriana y podría participar en la disbiosis bacteriana y en el proceso inflamatorio⁸.

LA MARCA DEL VIROMA

De manera general, son escasos los estudios sobre el viroma, pero aquellos que tratan de forma específica sobre los virus eucariotas lo son aún más. Uno de estos estudios compara la mucosa intestinal de controles sanos con la de pacientes jóvenes sin tratamiento y con EIIC diagnosticada de forma precoz⁸, y sugiere que algunos virus que infectan a eucariotas podrían participar

en el desarrollo de inflamación intestinal y contribuir a la patogénesis de las EIIC, siguiendo un perfil característico de cada enfermedad: en pacientes con CU, mayor abundancia de virus

pertenecientes a la familia *Hepadnaviridae* en comparación con los controles y con los pacientes con EC y menor abundancia de *Polydnaviridae* y *Tymoviridae*; en pacientes con EC, aumento de *Hepeviridae* (una familia que incluye principalmente el virus de la hepatitis E) y disminución de *Virgaviridae* con respecto a los controles sanos. Estos perfiles del viroma podrían adquirirse de manera precoz (a través de la alimentación, por ejemplo) e inducir posteriormente una mayor susceptibilidad del huésped a las EIIC⁸.



⁷ Zuo T, Kamm MA, Colombel JF et al. *Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;15(7):440-452

⁸ Ungaro F, Massimino L, Furfaro F et al. *Metagenomic analysis of intestinal mucosa revealed a specific eukaryotic gut virome signature in early-diagnosed inflammatory bowel disease*. Gut Microbes. 2019;10(2):149-158

¿Una disbiosis fúngica relacionada con el entorno?

La fracción fúngica de la microbiota intestinal, o micobiota, mucho menos estudiada que la fracción bacteriana, podría estar también involucrada ya que se observa igualmente una disbiosis fúngica en casos de EII, sugiriendo posibles interacciones entre bacterias y hongos.

Los componentes bacteriano y viral de la microbiota no son los únicos que sufren alteraciones en pacientes con EII. La micobiota, conjunto de hongos presentes en el ecosistema intestinal, parece también estar desequilibrada.

ALTERACIÓN DE LA MICOBIOTA

Un estudio llevado a cabo en 235 pacientes con EII y 38 controles sanos reveló la presencia de disbiosis fúngica en los pacientes: aumento de la proporción de *Basidiomycetos* respecto a *Ascomycetos*, menor abundancia de *Saccharomyces cerevisiae* y aumento de *Candida albicans*. En los pacientes con EC se produciría un desarrollo de los hongos a expensas de las bacterias, provocando una pérdida de la diversidad. Además, las interacciones entre estos dos reinos (bacterias y hongos) parecen afectadas en comparación con las observadas en controles sanos, lo que subraya la existencia de alteraciones entre ambos reinos específicas de las EII. Aunque los datos referidos a la fracción fúngica de la microbiota no son aún definitivos, estos primeros resultados parecen implicar a la micobiota en la patogénesis de las EII. Esta disbiosis caracterizada por alteraciones de la biodiversidad y composición, se sumaría a la disbiosis bacteriana.



¿PODRÍA SER EL PROCESO DE URBANIZACIÓN LA CAUSA DE ESTA DISBIOSIS?

Al mismo tiempo, otros equipos de investigación se han interesado en la relación observada entre el proceso de urbanización y el aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes, entre las cuales se encuentran las EII⁷. Se han propuesto distintas explicaciones posibles, entre ellas una relacionada con la micobiota: los efectos de la dieta occidental, rica en carbohidratos, que favorece el desarrollo de *Candida* en el intestino; las repercusiones de la contaminación atmosférica de las zonas urbanas que podría ser responsable de la reducción de la biodiversidad fúngica; y el aire de las ciudades, que contiene menores cantidades de ciertas esporas (*Actinomyces*, *Botrytis*...) que el del campo. Parece ser que el proceso de urbanización no afecta únicamente a la micobiota sino que podría estar también vinculado a la disbiosis de otras comunidades de microorganismos (bacterias, virus, parásitos...).

PAPEL DE LOS HELMINTOS ENTÉRICOS^{7,10}

Los helmintos son parásitos que incluyen a los nemátodos (gusanos redondos) y a los platelmintos (gusanos planos).

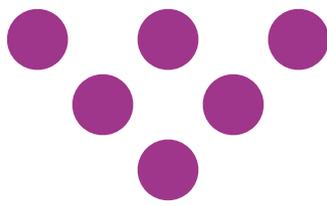
● Existe una asociación entre la ausencia de helmintos y el desarrollo de EII; por el contrario, la presencia de helmintos protegería frente al desarrollo de EII.

● Ejercen posiblemente una función inmunoreguladora en la microbiota intestinal (desencadenando mecanismos antiinflamatorios y aumentando la secreción de moco y agua en la luz intestinal...).

● La ingestión de huevos de *Trichuris suis* podría ofrecer protección frente a las EII.

⁹ Sokol H, Leducq V, Aschard H et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. Gut. 2017 Jun

¹⁰ Helmy H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders - where do we stand? BMC Immunol. 2015 Mar 26;16:12. doi: 10.1186/s12865-015-0074-3



2



FISIOPATOLOGÍA DE LA DISBIOSIS

La disbiosis observada en las EIIc podría estar relacionada con una alteración del epitelio intestinal, incapaz de ejercer su función de barrera, así como con un desajuste de la respuesta inmunitaria innata local que favorecería la inflamación. Esta sección está dedicada al papel de los péptidos antimicrobianos sospechosos de participar en este proceso.

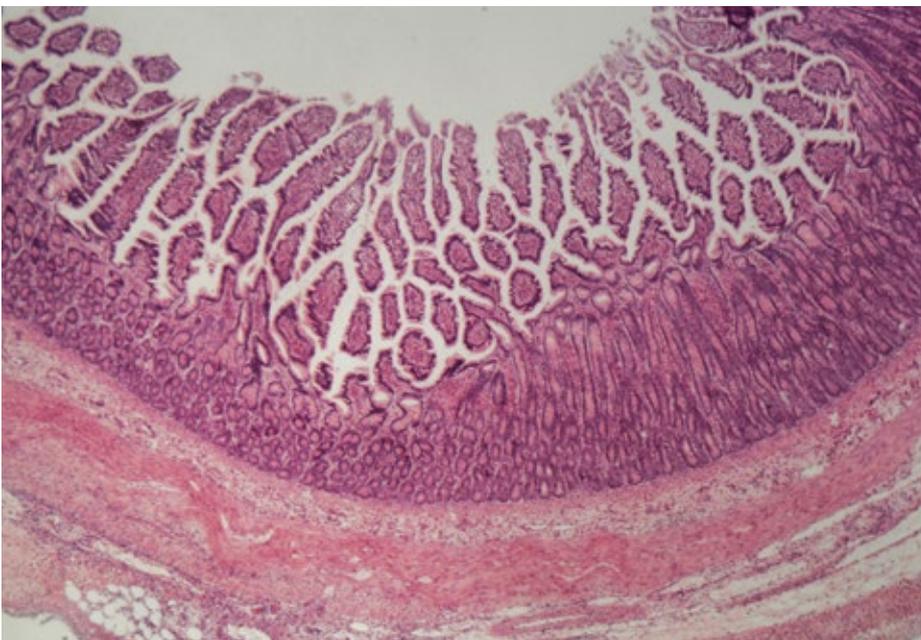
Papel del epitelio intestinal y de la respuesta inmunitaria innata

La alteración de la barrera intestinal que se observa en pacientes con EIIc podría explicar la fisiopatología de la disbiosis: no solo esta barrera mecánica estaría alterada sino también su primera línea de defensa inmunitaria.

Además del papel que tiene en la absorción de iones, agua y otros nutrientes, la barrera intestinal sirve de protección e impide la entrada de bacterias en la luz intestinal. Sin embargo, su permeabilidad aumenta en las fases agudas de la enfermedad de Crohn (EC), lo que favorece la translocación bacteriana a través de la mucosa y la inflamación local⁵.

FUNCIÓN DE LA BARRERA INTESTINAL

Una posible explicación de este fenómeno es la alteración de las uniones estrechas o cadherinas del epitelio intestinal (glucoproteínas que tienen un papel clave en la adherencia entre células) y la implicación de ciertos factores de *transcripción*¹¹ relacionados con la regeneración epitelial. Los otros mecanismos mencionados se refieren al moco intestinal, cuyo espesor consigue mantener alejadas a las bacterias patógenas y cuya abundancia disminuye considerablemente en pacientes con EIIc. Este fenómeno podría deberse a la alteración de las células caliciformes productoras de moco cuya alteración es capaz de inducir el desarrollo de colitis en modelos



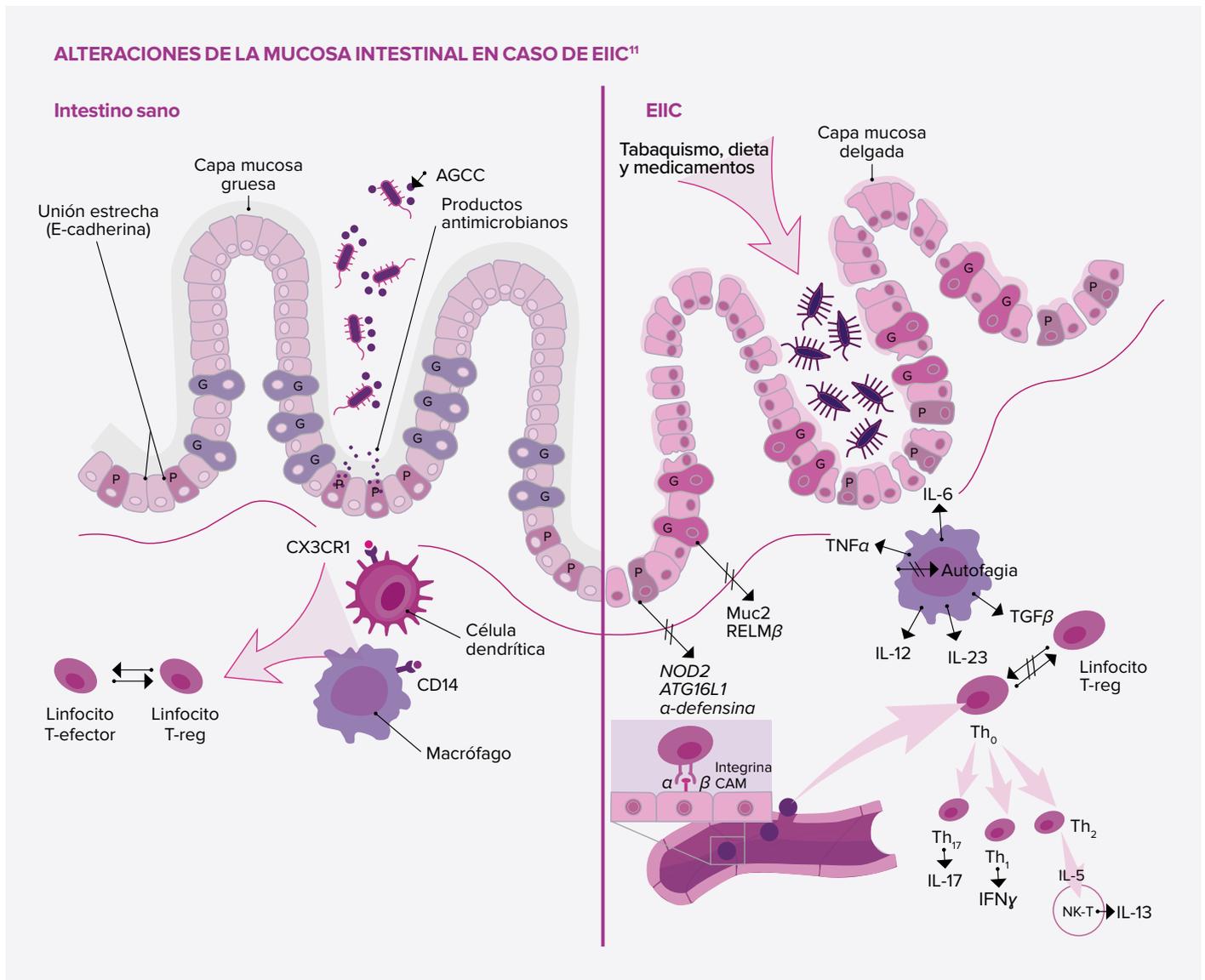
murinos; en pacientes con EC, también podría deberse a la disfunción de las células de Paneth ubicadas en el fondo de las criptas del intestino delgado y conocidas por su participación en la homeostasis y su papel de defensa de la mucosa intestinal a través de la secreción de antimicrobianos^{5,11}.

PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA DEL SISTEMA INMUNITARIO

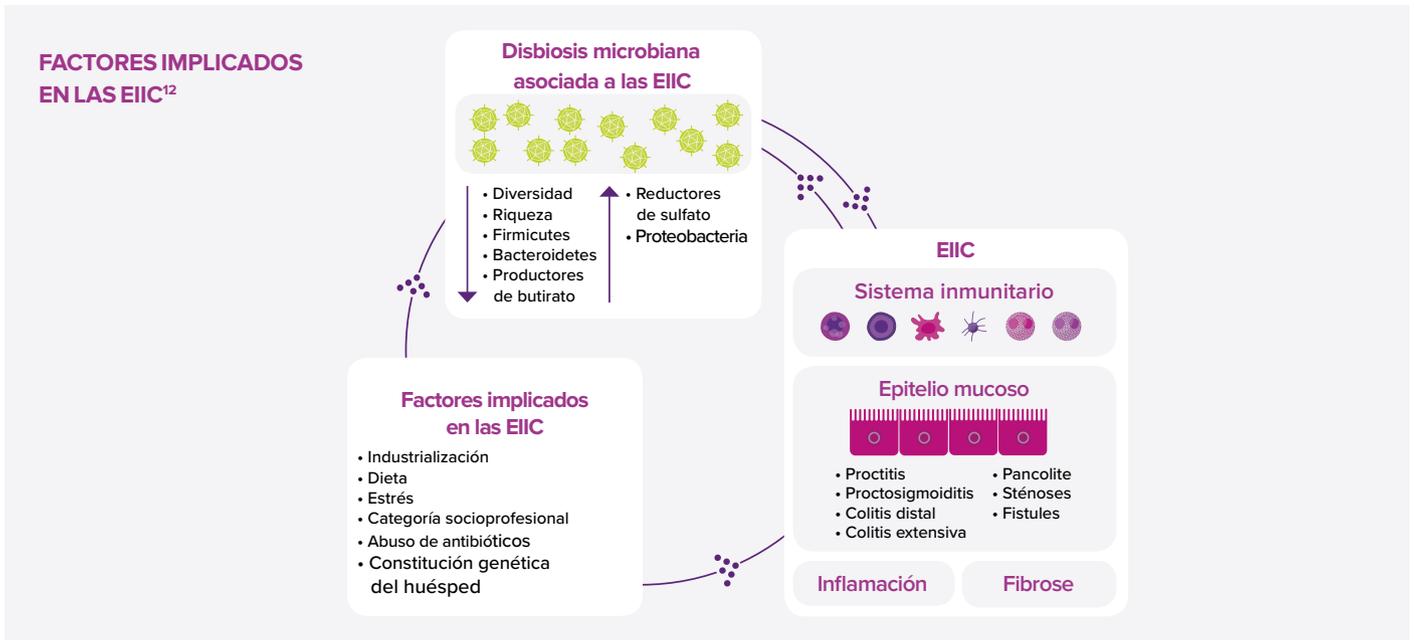
La literatura científica también menciona diversos mecanismos que implican a la inmunidad innata, y más

concretamente a las células dendríticas, macrófagos, células linfoides innatas y neutrófilos. Estas células, que completan el sistema descrito anteriormente, actúan como primera línea de defensa del sistema inmunitario. En el intestino de personas sanas, los macrófagos se encuentran en un estado de hiporreactividad (proliferación y actividad reducidas) y pueden producir citoquinas antiinflamatorias¹¹. En cambio, en el paciente con EII, el desequilibrio de las poblaciones celulares dedicadas a la inmunidad innata

se asocia con diversos fenómenos¹¹: el paso de bacterias a través de la mucosa, ahora permeable, debido a una disminución de la actividad de los macrófagos y a un fallo en el reclutamiento de neutrófilos; un proceso inflamatorio inducido por grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6) producidas por macrófagos específicos; y por último, el reclutamiento de linfocitos T inflamatorios mediante la acumulación de células dendríticas que inducen la respuesta inmunitaria adaptativa.

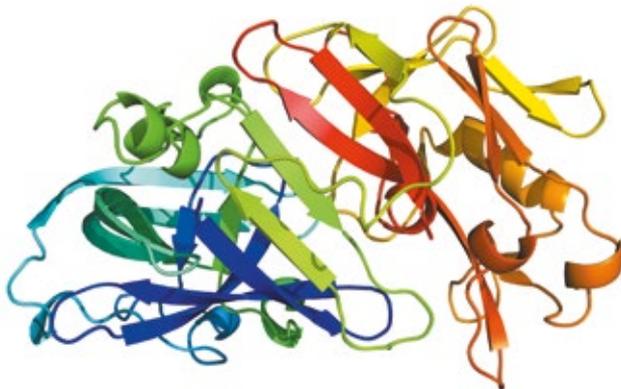


¹¹ Ramos GP, Papadakis KA. *Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases*. Mayo Clin Proc. 2019;94(1):155-165



Enfoque sobre el papel de los péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (PAM), pequeños péptidos multifuncionales presentes en el reino animal y vegetal, protegen al huésped de las agresiones de microorganismos patógenos. Entre ellos encontramos a las defensinas, llamadas así por su acción de defensa del organismo.



Entre los péptidos antimicrobianos, las defensinas desempeñan un papel fundamental en la inmunidad innata. En el ser humano se han identificado diez defensinas: seis α -defensinas, principalmente secretadas por las células de Paneth, neutrófilos y algunas poblaciones de macrófagos del intestino delgado, y cuatro β -defensinas secretadas por las células epiteliales⁵.

MECANISMOS DE ACCIÓN

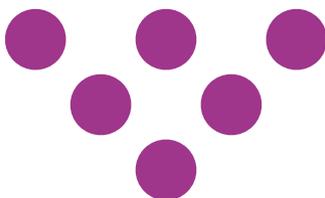
Los mecanismos de acción de los péptidos antimicrobianos son diversos⁸: algunos de ellos perforan las membranas bacterianas y provocan la fuga de iones y nutrientes, una pérdida de la estructura o incluso la lisis bacteriana; otros, “abrazan” a las bacterias para impedir su paso a través del epitelio intestinal sin llegar a matarlas; en otras palabras, reducen la

colonización por patógenos mediante la modificación de la composición y densidad de las comunidades bacterianas de la luz del tracto digestivo.

ENFERMEDAD DE CROHN Y DISMINUCIÓN DE LAS DEFENSINAS

Cuando la EC afecta al íleon, disminuye la producción de ciertas α -defensinas, lo que causa una reducción de la actividad antibacteriana y facilita la penetración de bacterias patógenas⁵. Entre las posibles explicaciones, nos encontramos con una mutación del gen NOD2, implicado en el reconocimiento de la superficie bacteriana y en el inicio de la producción de defensinas y con defectos en ciertas vías de señalización cuyo desajuste interviene en el desarrollo de numerosos tipos de cáncer en el hombre. Según algunos investigadores, la reducción de las α -defensinas no sería la causa sino la consecuencia del proceso inflamatorio⁴. En los casos de EC cólica, únicamente se ven alteradas las concentraciones de β -defensinas⁵, con un aumento de la secreción de β defensina tipo 2 y una disminución de la β -defensina tipo 1. Algunos científicos lo atribuyen, entre otras causas, a un menor número de copias del gen localizado en el cromosoma 8 de los pacientes (3 copias en lugar de 4).

¹² Somnineni HK, Kugathasan S. *The microbiome in Inflammatory Bowel Disease: from prevailing clinical evidence to future possibilities*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019



3



¿CUÁL ES EL LUGAR QUE OCUPA LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA?

Habida cuenta de la asociación entre disbiosis intestinal y EII, la modulación de la microbiota podría constituir una opción terapéutica de interés con dos opciones posibles: el trasplante de microbiota fecal o el uso de probióticos.

Trasplante de microbiota fecal: resultados heterogéneos

El trasplante de microbiota fecal permite proporcionar al paciente un total de aproximadamente 10^{11} bacterias por gramo de heces, además de hongos, virus y arqueas. Su objetivo es corregir la disbiosis intestinal. Como el número de intentos y los resultados dependen de cada individuo y de su patología, el protocolo requiere de controles estrictos y fiables¹³.



La modulación de la microbiota intestinal representa un tratamiento potencial para las EII. En la práctica, esta estrategia se puede lograr mediante el trasplante de microbiota fecal (TMF). La materia fecal proviene de uno o varios donantes sanos y es trasplantada en el tracto gastrointestinal distal del paciente con la ayuda de una sonda nasogástrica, mediante un enema durante una colonoscopia o incluso, más recientemente, mediante la administración oral de cápsulas. Este protocolo ya se ha empleado con éxito para el tratamiento de infecciones recurrentes por *Clostridium difficile*, pero ¿qué lugar ocupa en las EII?

COLITIS ULCEROSA

Aunque las condiciones de seguridad de los primeros ensayos fueron satisfactorias y la terapia permitió una remisión parcial o total en algunos pacientes con colitis ulcerosa (CU), otros intentos suscitaron más controversia. La calidad de la composición fecal del donante, el número de trasplantes y la precocidad del tratamiento podrían incluir en la probabilidad de éxito del protocolo y explicar, *a posteriori*, la heterogeneidad de los resultados¹⁴.

¹³ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>

3 ¿CUÁL ES EL LUGAR QUE OCUPA LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA?

ENFERMEDAD DE CROHN (EC)

Los resultados de los ensayos realizados en la enfermedad de Crohn (EC), menos numerosos hasta el momento, han sido positivos (remisión clínica y endoscópica) o neutros. En el único estudio que no logró demostrado una reducción significativa de la enfermedad, los pacientes presentaron una mejora de su calidad de vida¹⁴. Por tanto, serán necesarios estudios complementarios que confirmen la eficacia clínica del trasplante de microbiota fecal en esta enfermedad.

NUMEROSAS PREGUNTAS EN EL AIRE

Sea cual sea la enfermedad, quedan muchas preguntas aún sin resolver, relacionadas con: el éxito del injerto de microbiota que podría necesitar múltiples trasplantes fecales; la calidad de la microbiota implantada, generalmente proveniente de donantes que habitan países donde existe una prevalencia elevada de EIIC; la restauración de las funciones de la microbiota alteradas tras el trasplante (por ejemplo la producción de ácidos grasos de cadena corta protectores, como el butirato); sin dejar a un lado el proceso inflamatorio, considerado causa o consecuencia de la disbiosis¹⁴.



Uso de probióticos: la cepa VSL#3 marca la diferencia

La administración de cepas bacterianas vivas beneficiosas se ha considerado durante mucho tiempo la técnica más segura y duradera para tratar las EIIC. Aunque algunas de estas cepas parecen ser eficaces en el tratamiento de la CU, los estudios realizados al respecto de la EC no son del todo concluyentes.



Los probióticos son microorganismos vivos cuyo consumo en cantidades adecuadas aporta beneficios para la salud. En las EIIC, los efectos beneficiosos de los probióticos se consiguen mediante varios mecanismos de acción como son la modificación de la composición microbiana intestinal que reduce la disbiosis intestinal, la regulación de la actividad metabólica de la microbiota intestinal, la eliminación del proceso proinflamatorio y la inmunomodulación¹².

RESULTADOS CONTRASTADOS SEGÚN LA ENFERMEDAD

En la CU, los probióticos que contienen una única cepa (perteneciente a la especie *E. coli*, Nissle 1917), así como la leche fermentada por *Bifidobacterium*, demostraron una eficacia comparable a la obtenida con el tratamiento antiinflamatorio convencional (mesalazina)¹² para conseguir la remisión de la enfermedad. También se probaron diferentes mezclas de cepas bacterianas sin que se obtuviera ningún resultado en materia de remisión de la enferme-

¹⁴ Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):238-252



dad. Hubo, sin embargo, una excepción: un cóctel de 8 cepas diferentes¹⁵, llamado “VSL#3”, indujo una reducción de los síntomas de CU^{13,16} (hemorragia rectal y frecuencia de deposiciones) y otro estudio demostró su eficacia para mantener esta remisión. Este mismo cóctel parece también eficaz en caso de reservoritis: previene los brotes inflamatorios consecutivos a la coloproctectomía y mantiene la remisión de la enfermedad en los pacientes^{17,18}. En definitiva, los probióticos no han demostrado ser de interés para el tratamiento de la EC en la actualidad. Los resultados de los pocos estudios realizados no son consistentes ni concluyentes, incluidos aquellos con cepas que han mostrado ser eficaces en la CU y la reservoritis^{12,15}.

CONTINÚAN LAS INVESTIGACIONES

La heterogeneidad de los resultados preclínicos y clínicos podría deberse, al menos en parte, a factores relacionados con el huésped (edad, sexo, dieta, localización de la enfermedad, gravedad, antecedentes familiares de EII) y con los probióticos empleados (tipo de cepa, concentración, modo de administración, colonización potencial y tasa de supervivencia de las cepas). También es de suponer que otros factores como la dosis y la duración del tratamiento con probióticos tengan un papel importante en el éxito de esta estrategia terapéutica cuyos efectos adversos son mínimos o incluso inexistentes¹².

REGLAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS²

Aportes excesivos de energía o de ciertos macronutrientes (¿grasas saturadas?, ¿azúcares refinados?) podrían aumentar la inflamación intestinal, mientras que diversos micronutrientes podrían modularla: vitaminas A, C, E y D, ácido fólico, betacaroteno y oligoelementos (zinc, selenio, manganeso y hierro).

En ausencia de recomendaciones nutricionales específicas para las EII, se aconseja al paciente que evite consumir alimentos que puedan empeorar su sintomatología (alimentos ricos en fibra durante los periodos de crisis, cafeína, alcohol, exceso de grasa...).

La “dieta de carbohidratos específicos” (o dieta SCD), que reduce los carbohidratos complejos y elimina los azúcares simples, la dieta FODMAP (sin azúcares fermentables) y la dieta mediterránea han demostrado tener propiedades antiinflamatorias y producen una mejoría en ciertas condiciones. Sin embargo, las dietas de exclusión suscitan cierta polémica debido a los posibles riesgos de desequilibrio alimentario.

Dejar de fumar.

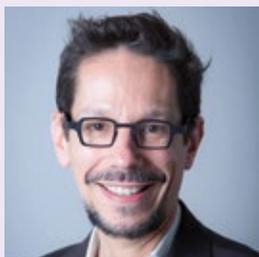
¹⁵ Lactobacillus paracasei, L. plantarum, L. acidophilus, L. delbrueckii, Bifidobacterium longum, B. breve, B. infantis, Streptococcus thermophilus

¹⁶ Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:389–400

¹⁷ Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials (ERRATUM). Inflamm Bowel Dis. 2014;20:21-35

¹⁸ Dong J, Teng G, Wei T et al. Methodological Quality Assessment of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Probiotics in Inflammatory Bowel Disease and Pouchitis. PLoS One. 2016 Dec 22;11(12):e0168785

PR PHILIPPE SEKSIK



El profesor Philippe SEKSIK, médico e investigador, trabaja en el departamento de gastroenterología y nutrición del Hospital Saint-Antoine (AP-HP, Paris) y codirige la unidad de investigación “Microbiota, intestino e inflamación” del centro de investigación Saint-Antoine (UMRS_U938).

HACIA UN TRATAMIENTO INÉDITO DE LAS EIIC



¿Cómo diagnosticar las EIIC?

Como no existe ninguna prueba específica disponible, el diagnóstico de las EIIC implica la realización de una serie de pruebas o exámenes que el médico debe reunir para confirmar la inflamación y su carácter crónico. En el caso de la enfermedad de Crohn (EC), la inflamación puede afectar a la totalidad del tubo digestivo, mientras que en la colitis ulcerosa (CU) se limita al recto y al colon. Generalmente, el diagnóstico lo establece un especialista; resulta ser relativamente simple y se confirma mediante endoscopia y biopsias, a veces también mediante IRM del intestino. Recordemos que 1 de cada 100 europeos desarrollará una EIIC a lo largo de su vida y que la propensión a padecer esta enfermedad es mayor en los habitantes del Norte de Europa. Frecuentemente estas enfermedades se detectan en pacientes jóvenes: 28 años de media para la EC y 30 años para la CU, en la cual se observa un segundo pico de incidencia a los cincuenta años, unos cuantos meses después de haber dejado de fumar, porque si bien el tabaco empeora la EC, limita paradójicamente los síntomas en la CU.

“La vía de la microbiota intestinal es indudablemente prometedora”

¿Qué tratamiento ofrecer a los pacientes?

El desafío que supone tratar la EC y la CU reside en ajustar el tratamiento de fondo para prevenir las lesiones anatómicas causadas por los brotes sucesivos de la enfermedad y en la necesidad de posponer al máximo cualquier tipo de intervención quirúrgica. En cuanto al tratamiento de los brotes, es importante evitar recurrir a los corticoides, responsables de numerosos efectos

secundarios, morbilidad y mortalidad en nuestros pacientes. El equilibrio resulta delicado en ausencia de un biomarcador fiable de la gravedad clínica de la enfermedad... Por otro lado, el paciente con EIIIC cólica debe ser objeto de un seguimiento exhaustivo para confirmar la ausencia de displasia (y a largo plazo, de cáncer) y evitar la aparición de cualquier tipo de infección (tuberculosis, herpes, etc.) cuando se prescriben uno o más inmunosupresores (vigilancia serológica y del calendario de vacunación, especialmente). Por último, ayudar al paciente en su vida cotidiana: estudios, viajes, sexualidad, matrimonio, deseo de tener hijos, alimentación, etc., ya que las EIIIC pueden ser muy incapacitantes para algunos de ellos (del 30 al 50%).

La microbiota: ¿un importante eje terapéutico en el presente y para el futuro?

La búsqueda de nuevas moléculas, el tratamiento de los brotes y el desarrollo de estrategias terapéuticas son los principales temas de la investigación tan activa que se está llevando a cabo en torno a las EIIIC. Entre ellas, la vía de la microbiota intestinal es indudablemente prometedora: empezamos a comprender que la microbiota intestinal es la que desencadena y perpetúa la inflamación del sistema digestivo. Existe una comunicación entre la microbiota y su huésped a través de numerosas relaciones de simbiosis vinculadas con la coevolución de las especies. Pero podría ocurrir que, por razones desconocidas hasta el momento, estas relaciones simbióticas no funcionaran. De ahí la necesidad absoluta de investigaciones que permitan encontrar nuevos mecanismos de modulación de la microbiota y restauración de funciones posiblemente defectuosas, mediante la administración de probióticos, metabióticos, (metabolitos de la microbiota) o mediante trasplante de microbiota fecal, una forma pragmática de sustituir una microbiota desequilibrada por otra considerada sana. ●



Encuétranos
en nuestro sitio

bmi-pro.com



Enfermedades inflamatorias intestinales crónicas

Las dos principales enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIc) son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas se caracterizan por una inflamación de todo o parte del tracto digestivo y su prevalencia está aumentando en todo el mundo, aunque sobre todo en los países occidentales.

Las EIIc se asocian con desequilibrios de las poblaciones de microorganismos intestinales. Tales disbiosis pueden ser de origen no solo bacteriano (microbiota), sino también viral (viroma) o fúngico (micobiota) y se sospecha que pueden constituir a la vez la causa y la consecuencia de la enfermedad. En algunos casos presentan un perfil característico de la enfermedad.

La alteración de la barrera intestinal que se observa en los pacientes constituye un factor importante que favorece la translocación bacteriana y la inflamación local, perturbando la respuesta inmunitaria innata (descenso de las defensinas en la enfermedad de Crohn) y exponiendo el organismo a patógenos.

Además de las reglas higiénico-dietéticas cuyo objetivo es limitar la inflamación local, la modulación de la microbiota está surgiendo como vía terapéutica imprescindible para el futuro. El trasplante de microbiota fecal o la administración de probióticos podrían restaurar las relaciones simbióticas entre el huésped y la microbiota que no funcionan normalmente en los pacientes con EIIc.



BIOCODEX 
Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro