

# MICROBIOTA

5 BIODEX BOLETÍN | OCTUBRE 2018



BIODEX   
*Microbiota Institute*

# ÍNDICE



**SÍNTESIS**  
—  
MICROBIOMA INTESTINAL  
Y PROCESOS NEURO-  
DEGENERATIVOS

4

**ARTÍCULO  
COMENTADO**  
—  
ADULTO  
NIÑO

8



**DE VUELTA  
DEL CONGRESO**  
—  
51ª REUNIÓN DE ESPGHAN  
3ª REUNIÓN DE LA FNM

12

**REVISIÓN DE PRENSA**  
—

16



**ACTUALIDADES**  
—  
CONVOCATORIA  
DE PROYECTOS  
LOS «PRO» DE LA RED

18

# EDITORIAL

---



---

**Dr Maxime Prost**  
*Director de Asuntos Médicos  
de Francia*



---

**Camille Aubry, PhD**  
*Responsable de Asuntos Médicos  
Internacionales*

---

## “ LAS ENFERMEDADES DE PARKINSON Y ALZHEIMER PODRÍAN PROVENIR DEL INTESTINO. ”

---

**E**stimados lectores: sabemos desde hace tiempo que la microbiota intestinal tiene la capacidad de actuar sobre nuestro cerebro. Sin embargo, desde hace tan solo una decena de años se ha identificado y estudiado un sistema de comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino en el que participa nuestra microbiota intestinal, conocido como «eje microbiota-intestino-cerebro». Más recientemente, estudios han sugerido que las disbiosis podrían contribuir a la fisiopatología de enfermedades del sistema nervioso central como los trastornos ansioso-depresivos, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Alzheimer o incluso la enfermedad de Parkinson, aunque aún se suele vincular espontáneamente a estas dos últimas patologías con una afección del cerebro.

En 2017, investigadores estadounidenses bautizaron con la palabra «mapranose» (por Microbiota Associated PRoteopathy And Neuroinflammation) a un concepto que vincula la microbiota a las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.

Sus investigaciones echaron luz sobre la implicación de bacterias intestinales generadoras de proteínas amiloides capaces de aumentar la producción de  $\alpha$ -sinucleína a la altura del intestino. Esta proteína, en una mala conformación, podría ser conducida a través del eje intestino-cerebro y favorecería la formación de agregados en el cerebro, provocando una afección neurodegenerativa.

Participe de esta corriente científica, el catedrático John F. Cryan (APC Microbiome Institute, Cork, Irlanda) se interesa particularmente por el rol de la microbiota en el desarrollo neurológico, la neuroinflamación y los procesos de envejecimiento. En este boletín, explica cómo las enfermedades de Parkinson y Alzheimer podrían provenir del intestino y describe las disbiosis asociadas a estas enfermedades neurodegenerativas, así como el posible rol del nervio vago.

Por su parte, el catedrático Emmanuel Mas (Hôpital des enfants, Toulouse, Francia) repasa el rol del eje microbiota-intestino-cerebro en las enfermedades psiquiátricas: comenta los resultados de un estudio chino reciente que pone de manifiesto una disbiosis intestinal en niños que presentan un trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Según estos trabajos, la abundancia de *Faecalibacterium* a la altura de la microbiota intestinal podría correlacionarse negativamente con la severidad del TDAH.

Todas estas contribuciones sugieren que las perspectivas de investigación y de aplicación son prometedoras, incluso si los mecanismos por los cuales la microbiota influye – o está correlacionada – con estas enfermedades, todavía deben ser estudiados con mayor profundidad.

Esperamos que disfruten de la lectura.



## SÍNTESIS

# ❖ MICROBIOMA INTESTINAL Y PROCESOS NEURODEGENERATIVOS

**Durante los últimos diez años, la investigación acerca del rol de la microbiota intestinal en la modulación del estado de salud y de las enfermedades cerebrales ha tenido una gran expansión. Si bien la mayoría de los trabajos se han referido a los trastornos asociados al estrés, tales como la ansiedad, la depresión y el síndrome del intestino irritable, cada vez más estudios, en su mayoría preclínicos, también incorporan a la microbiota como moderadora en las enfermedades neurodegenerativas como, por ejemplo, las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. En paralelo, las investigaciones han demostrado que el microbioma desempeña un rol esencial en los principales procesos cerebrales implicados en el desarrollo neurológico, la neuroinflamación y el envejecimiento. En la actualidad, las investigaciones se orientan claramente hacia una mejor comprensión de los mecanismos exactos que permiten que el intestino se comunique con el cerebro y de ocasionar un aumento de la susceptibilidad a los trastornos neurológicos.**



**Por el catedrático John F. Cryan**  
*Departamento de anatomía  
y Neurociencias, University College Cork,  
en Cork, Irlanda*

En medicina, la neurología y la microbiología han evolucionado ampliamente siguiendo trayectorias paralelas distintas, que se han cruzado únicamente en situaciones patológicas, como por ejemplo en infecciones directas del sistema nervioso central. Sin embargo, durante la última década, el descubrimiento de que la microbiota intestinal (los trillones de bacterias presentes en el intestino) cumple un rol clave en el mantenimiento de la homeostasis y en la programación de los principales sistemas corporales, incluyendo al cerebro, ha representado una revolución en biomedicina.

Cada vez más investigaciones se concentran en la comprensión de las vías de comunicación bidireccional entre las bacterias intestinales y el sistema nervioso central, el eje microbiota-intestino-cerebro; no obstante, este ámbito de investigación está apenas en desarrollo [1]. Las modificaciones del microbioma, de sus metabolitos y de su interacción con el eje intesti-

no-cerebro están asociadas a un amplio abanico de enfermedades, que incluyen trastornos neurológicos. El estudio del microbioma requiere una estrecha colaboración entre clínicos, investigadores fundamentales y bioinformáticos, y funciona mejor cuando se levantan las barreras que hay entre disciplinas tradicionales como son la neurología, la gastroenterología y la microbiología.

En la investigación preclínica, una cierta cantidad de modelos experimentales han demostrado ser esenciales para evaluar el efecto del microbioma en el cerebro y el comportamiento, y estos modelos incluyen el uso de prebióticos y probióticos, la administración de antibióticos, el trasplante fecal y el uso de animales desprovistos de gérmenes y gnotobióticos [1]. En la investigación clínica, la mayoría de los datos, en particular en el ámbito de la neurología, se basan en estudios transversales del microbioma de pacientes, en comparación con individuos sanos de la misma edad.

► FIGURA 1

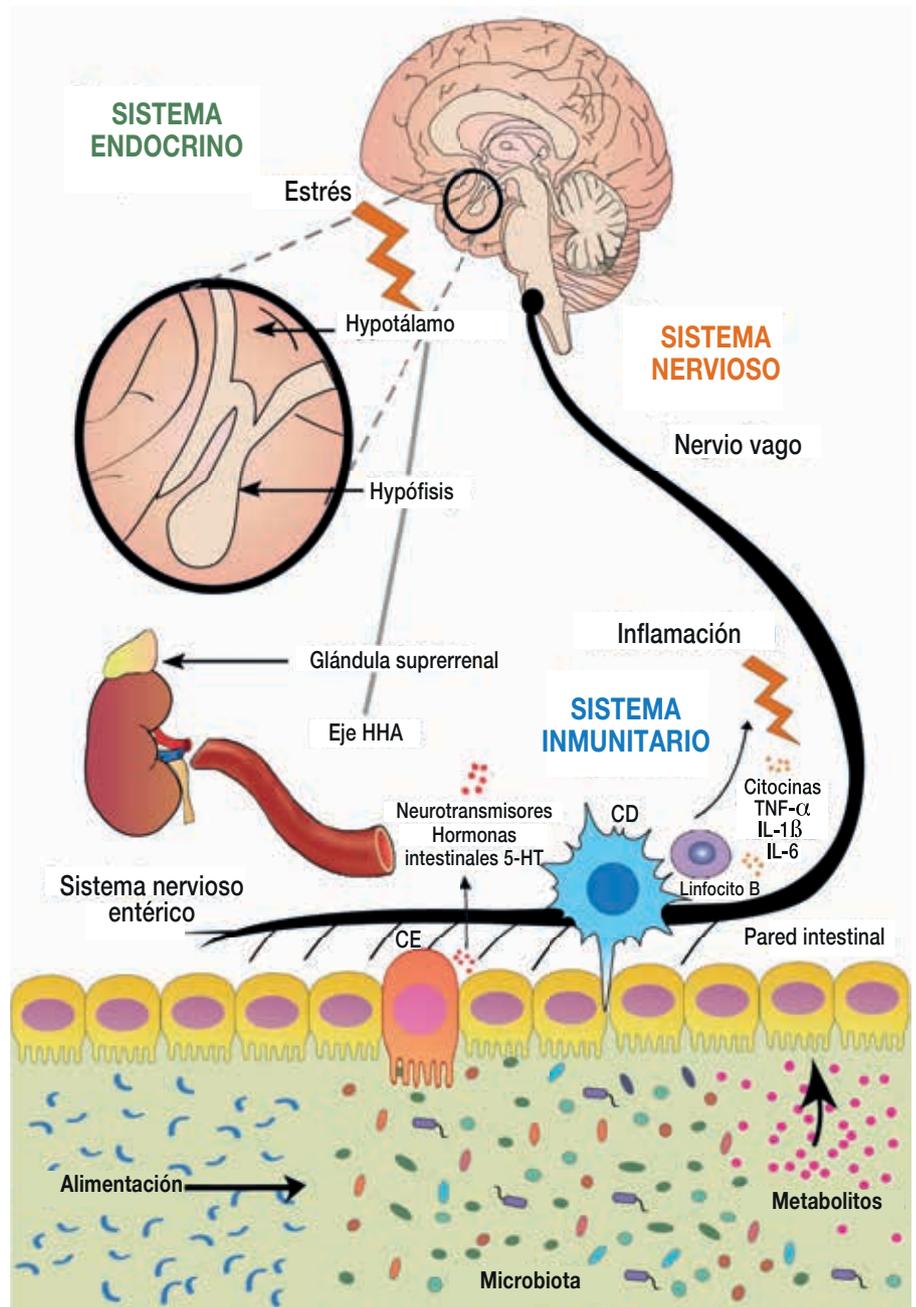
**Vías de comunicación entre el microbioma y el cerebro.**

Existen varias vías directas e indirectas por las cuales la microbiota intestinal puede modular el eje intestino-cerebro. Incluyen las vías endocrinas (cortisol), inmunitarias (citocinas) y neurales (nervio vago y sistema nervioso entérico). Los metabolitos bacterianos neuroactivos también pueden modular el cerebro y el comportamiento. Ilustración producida por el Dr. Kiran Sandhu.

## EL EJE MICROBIOTA-INTestino-CEREBRO: MECANISMOS DE COMUNICACIÓN

Se han invertido importantes esfuerzos experimentales para intentar comprender en detalle las vías de comunicación entre el intestino y el cerebro. Las bacterias intestinales influyen en los procesos centrales a través de diversos mecanismos (Figura 1). En primer lugar, la capacidad de la microbiota para sintetizar neurotransmisores (el ácido  $\gamma$ -aminobutírico [GABA], la noradrenalina y la dopamina) es una vía de comunicación importante. En segundo lugar, los microbios tienen una importancia trascendental en la activación del sistema inmunitario que puede desempeñar un rol fundamental en el envejecimiento, los trastornos neurológicos y los procesos neurodegenerativos. Finalmente, los microbios producen metabolitos, en especial, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son esenciales para el intestino, el sistema inmunitario y, potencialmente, para el estado de salud del cerebro. Además, la microbiota intestinal y el cerebro están vinculados por el nervio vago y por la modulación de los principales aminoácidos alimentarios, tales como el triptófano.

Dada la estrecha asociación entre la microbiota intestinal y el cerebro, no es llamativo que las bacterias intestinales tengan un rol esencial en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Los datos más concluyentes que confirman un rol del microbioma en la función cerebral provienen de ratones desprovistos de gérmenes. Los estudios dirigidos por un cierto número de grupos de investigación en Canadá, Suecia e Irlanda han demostrado que, en los animales desprovistos de gérmenes, el cerebro no se desarrolla normalmente ante



Eje HHA: eje hipotalámico-hipofisario-adrenal; CD: célula dendrítica; CE: célula enteroendocrina

la ausencia de microbioma intestinal [2]. Además, también se ha demostrado que procesos cerebrales fundamentales, tales como la mielinización, la neurogénesis en el adulto y la activación de las células de microglía, dependen fuertemente de la composición de la microbiota.

## MICROBIOTA Y ENVEJECIMIENTO

La relación entre el microbioma y el envejecimiento del cerebro también suscita mucha atención, lo cual presenta un interés

particular en el ámbito de la neurología, dado que numerosos trastornos neurológicos y neurodegenerativos se presentan a una edad avanzada. Una vez más, la idea de vincular el microbioma al envejecimiento saludable no es una novedad; la sostuvo hace más de 100 años un inmunólogo que recibió un premio Nobel: Elie Metchnikoff. Este último observó que los habitantes de una región de Bulgaria tenían una vida excepcionalmente larga, hecho que atribuyó a la presencia de bacterias que producían ácido láctico en su alimentación. Recientemente hemos analizado otra vez el estudio inicial desarrollado por Metchnikoff [3] y hemos visto que los trastornos



del comportamiento en animales ancianos coincidían con modificaciones del microbioma. Además, el estudio ELDERMET ha mostrado que la composición de las bacterias intestinales en las personas de edad avanzada estaba correlacionada con su estado de salud general, su fragilidad y su sistema inmunitario [4]. Un microbioma rico es signo de una mejor salud. Estos investigadores fueron más allá para estudiar lo que llevaba a tener un microbioma de estas características y demostraron que se trataba de una alimentación variada. Cuando la gente come alimentos insípidos procesados (lo que suele suceder en residencias para personas mayores), la diversidad de sus microbiomas se reduce, mientras que los que tienen una alimentación rica en frutas y verduras tienen mejores resultados [4]. Una disminución de la diversidad microbiana se asocia con un aumento concomitante de la activación de la microglía que se correlaciona con diferencias de masa cerebral en el ratón. Esto contribuye a una respuesta inflamatoria asociada a la edad denominada "inflammaging", que a su vez fue asociada a enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP). Por otra parte, se ha demostrado que el microbio-

ma regula la activación de la microglía; pero también que cerebros de ratones desprovistos de gérmenes presentaban una microglía defectuosa, que se restableció parcialmente tras el restablecimiento de la comunidad microbiana a niveles de control [5].

### ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)

Estamos en proceso de darnos cuenta de que en realidad la EP podría provenir del intestino [6]. En efecto, la  $\alpha$ -sinucleína, el agregado de proteínas característico de la EP en el cerebro, también ha sido identificado en las fibras nerviosas de la submucosa y de la mucosa y en los ganglios de los pacientes con Parkinson. Datos preclínicos incluso sugieren que la  $\alpha$ -sinucleína presente en el intestino puede ser transportada al cerebro por el nervio vago. Además, síntomas intestinales funcionales tales como la constipación a menudo son síntomas prodrómicos que se producen años antes de la aparición de los síntomas motores.

Desde que Schepers *et al.* demostraron por primera vez que existían alteraciones específicas en la composición del micro-

bioma en la EP [7], muchos otros estudios se llevaron a cabo [8]. Sin embargo, a la fecha, no hay consenso acerca de la existencia de una firma microbiana específica. Cuando se colonizaron ratones con microbiota de pacientes afectados por EP vía trasplante de microbiota fecal, desarrollaron deficiencias motoras y una neuroinflamación, dos síntomas característicos de la EP [9]. Además, los síntomas mejoraron cuando los ratones fueron tratados con antibióticos. Estos estudios implicaron ácidos grasos de cadena corta para activar los procesos neuroinflamatorios en la EP [9].

El nervio vago está particularmente bien ubicado para conducir señales provenientes del intestino hacia el cerebro, ya sean de origen bacteriano, o vía traslocación, similar a la del prion, de la  $\alpha$ -sinucleína. En efecto, estudios epidemiológicos basados en registros de pacientes daneses y suecos, han demostrado que una vagotomía troncular protege de la EP. A pesar de unas grandes expectativas en este ámbito, se debe ser prudente al analizar los datos disponibles, dado que provienen en gran medida de grupos pequeños y no tienen perspectiva longitudinal. Aun se necesitan muchos otros estudios mecanísticos para comprender cómo las mo-

dificaciones de la microbiota pueden moderar los síntomas motores y no motores de la EP y de sus comorbilidades [10].

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

El concepto según el cual los microbios pueden desempeñar un rol en la fisiopatología de la EA no es novedoso y la idea de que la amiloide, cuya agregación es una de las principales características de la EA, podría actuar como un péptido antimicrobiano en el cerebro es un concepto fascinante [11]. Sin embargo, según el postulado de Koch, es difícil de probar éticamente si existe una causa infecciosa de neuroinflamación y de neurodegeneración. Al igual que en la EP, la relación entre las proteínas intestinales y el estado de salud del cerebro es objeto de atención particular. Se ha descubierto que proteínas de tipo amiloide, producidas por bacterias, podrían aumentar las enfermedades asociadas a la  $\alpha$ -sinucleína [12]. Otros trabajos son necesarios para validar estas estrategias en el hombre.

Recientemente, estudios transversales han identificado que los taxones bacterianos de *Escherichia/Shigella*, que están asociados a la mediación de la inflamación, habían aumentado en las muestras de heces de pacientes con EA en comparación con los individuos de control. Además, las modificaciones de la microbiota estaban correlacionadas con los niveles de citocinas proinflamatorias en sangre [13]. Estos resultados sugieren una relación causal entre la disbiosis de la microbiota intestinal y la inflamación sistémica, que puede iniciar o exacerbar el proceso neurodegenerativo cerebral en la EA. No obstante, estos estudios todavía son relativamente modestos y se necesitan muchas otras investigaciones

en poblaciones de gran tamaño para evaluar la relación causal entre el microbioma intestinal y la EA.

En paralelo, se ha demostrado que un cierto número de modelos de EA en ratones transgénicos presentaba un microbioma alterado [14]. Estudios pioneros realizados en ratones desprovistos de gérmenes han evidenciado una ausencia pronunciada de acumulación de placas amiloides y de neuroinflamación [14]. Igualmente, el tratamiento crónico de los ratones transgénicos APP/PS1 con un cóctel de antibióticos reducía la acumulación de microglía y de astrocitos que rodean las placas amiloides en el hipocampo y provocaba una disminución de las placas amiloides insolubles [15]. Todos estos estudios muestran claramente que el microbioma regula los componentes moleculares clave de EA.

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

Está claro que el microbioma es de crucial importancia para el desarrollo y el mantenimiento apropiados de la función cerebral. Por otra parte, como se indica más arriba, numerosos datos derivados de estudios preclínicos y clínicos implican al microbioma en un espectro de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas. Teniendo en cuenta los efectos pronunciados de la microbiota en la regulación de la función cerebral, es plausible que su composición afecte la progresión, la susceptibilidad y el tratamiento de casi todos los trastornos neurológicos. No obstante, nuestros conocimientos acerca del rol del microbioma en otras enfermedades neurodegenerativas tales como la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Huntington presen-

tan lagunas importantes, y se debe ser prudente para no sobreinterpretar estos estudios. El ámbito de investigación debe alejarse de los estudios correlativos para adoptar enfoques causales mecanísticos. Además, se necesitan más estudios de intervención que utilicen ratones probióticos y prebióticos; los trasplantes de microbiota fecal incluso podrían ser importantes en este ámbito. Es posible que enfoques similares puedan dirigirse a trastornos diferentes; por ejemplo, la modulación de la señalización de los linfocitos T en el cerebro puede ser útil para atenuar el estado neuroinflamatorio en los pacientes luego de un accidente cerebrovascular, así como en los pacientes con EA y durante el envejecimiento.

En lo que respecta a la neurología clínica, muchos pacientes son polimedicados y la relación entre el microbioma y la acción de los medicamentos se comprende cada vez mejor. En consecuencia, todos los estudios deberían apuntar a marcar la diferencia entre el impacto de los medicamentos y el de la enfermedad sobre el microbioma. Además, será importante realizar estudios temporales en individuos presintomáticos para determinar el rol potencial del microbioma como biomarcador de la enfermedad.

Es posible que la alimentación sea uno de los factores más importantes con influencia en el microbioma. Como numerosos trastornos neurológicos afectan el apetito, la deglución y la alimentación en general, es esencial tener datos nutricionales de buena calidad para todos los estudios que se desarrollen en el hombre a futuro. Además, esto permitirá comprender mejor la relación entre la alimentación, el microbioma y el cerebro, que es esencial desde el inicio de la vida y a medida que envejecemos.

### Referencias

1. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13 : 701-12.
2. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19.
3. Scott KA, Ida M, Peterson VL, et al. Revisiting Metchnikoff: Age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain Behav Immun* 2017; 65 : 20-32.
4. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488 : 178-84.
5. Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neurosci* 2015; 18 : 965-77.
6. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396 : 67-72.
7. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30 : 350-8.
8. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30 : 1351-60.
9. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167 : 1469-80 e12.
10. Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, et al. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol* 2018; 135 : 1-12.
11. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, et al. Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 51 : 979-84.
12. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015; 45 : 349-62.
13. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017; 49 : 60-8.
14. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* 2017; 7 : 41802.
15. Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2016; 6 : 30028.



Fotografía: iStock

## ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

# LA TREHALOSA EN LOS ALIMENTOS AUMENTA LA VIRULENCIA DEL CLOSTRIDIUM DIFFICILE EPIDÉMICO

Comentario al artículo original de Collins et al. (Nature 2018) [1]



Por el Prof. Harry Sokol  
Gastroenterología y nutrición,  
Hospital Saint-Antoine, París, Francia

La incidencia de la infección con *Clostridium difficile* ha aumentado recientemente. Esta bacteria se ha convertido en un patógeno nosocomial dominante en América del Norte y en Europa, si bien se sabe poco sobre lo que desencadenó su aparición. Aquí, los autores muestran que dos ribotipos epidémicos (RT027 y RT078) han adquirido mecanismos únicos para metabolizar bajas concentraciones del disacárido trehalosa que se utiliza como aditivo alimentario. El ribotipo 027 (RT027) contiene una sola mutación puntual en el represor transcripcional\* de la trehalosa que aumenta su sensibilidad a la sustancia más de 500 veces. Además, la trehalosa en los alimentos aumenta la virulencia de las cepas RT027 en un modelo murino de infección con *Clostridium difficile*. El ribotipo 078 (RT078) ha adquirido un grupo de 4 genes implicados en el metabolismo de la trehalosa. Entre ellos, una permeasa de tipo PTS (fosfotransferasa) es, al mismo tiempo, necesaria y suficiente para el crecimiento de las cepas, incluso con bajas concentraciones de trehalosa. Los autores plantean que la aplicación de la trehalosa como aditivo alimentario en la alimentación humana, poco tiempo antes del surgimiento de estos dos ribotipos epidémicos, ha contribuido a su aparición y a su hipervirulencia.

### ¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESTE TEMA?

El análisis por secuenciación del genoma completo de cepas de *C. difficile* ribotipo 027 (RT027) ha demostrado que dos linajes independientes han surgido en América del Norte entre el 2000 y el 2003 [2]. La comparación con cepas RT027 históricas previas a la epidemia ha evidenciado que los linajes epidémicos han adquirido una mutación en el gen *gyrA*, que ha conducido a una mayor resistencia a los antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas. Aun

cuando el desarrollo de esta resistencia ha desempeñado ciertamente un rol en la propagación de las cepas RT027, también se ha observado en ribotipos de *C. difficile* no epidémicos e identificados en cepas que datan de mediados de la década del 80. Por consiguiente, es probable que otros factores hayan contribuido a la emergencia de cepas epidémicas RT027. La prevalencia de un segundo ribotipo de *C. difficile*, RT078, se multiplicó en los hospitales y las clínicas entre 1995 y 2007 y se asoció con una mayor severidad [3]. No obstante, los mecanismos involucrados en el aumento de la virulencia siguen siendo desconocidos. Dado que los linajes RT027 y RT078 están filogenéticamente alejados uno de otro, es posible que los cambios que condujeron en forma simultánea a un aumento de la prevalencia y de la gravedad de la infección puedan provenir de mecanismos independientes.

### ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS QUE APORTA ESTE ESTUDIO?

Se ha demostrado que las cepas del ribotipo RT027 tienen una ventaja competitiva comparada con las otras cepas in vitro y en modelos murinos de infección con *C. difficile*. Para investigar los mecanismos involucrados, los autores han examinado el uso de diferentes fuentes de carbono por las diversas cepas y han evidenciado

\* Un represor es una proteína que regula negativamente uno o varios genes vinculándose a una secuencia específica en el ADN. Esta fijación impide la transcripción del ARN mensajero por el ARN polimerasa, y por ende, inhibe la expresión de los genes.



## PUNTOS CLAVE

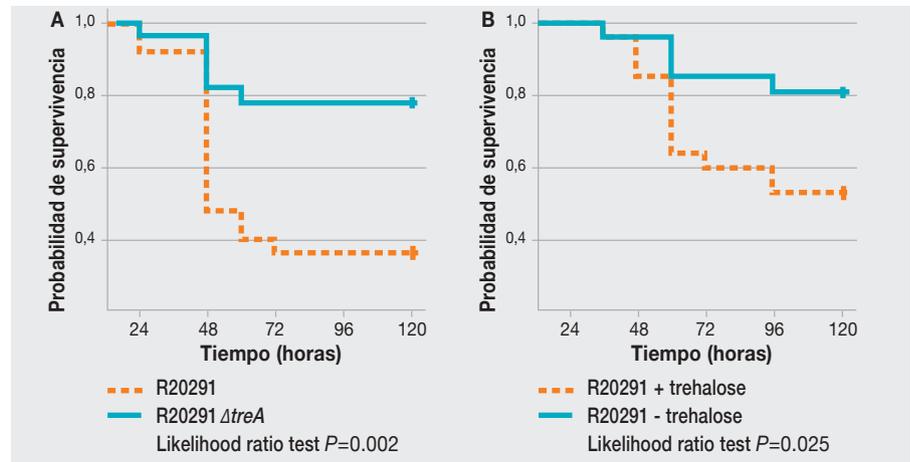
- Los focos de infección con *C. difficile* por cepas epidémicas hipervirulentas (ribotipos RT027 y RT078) aparecieron a principios de los años 2000.
- La trehalosa es un disacárido muy resistente que se utiliza en la industria alimentaria desde el 2000.
- Las cepas RT027 y RT078 han adquirido una ventaja competitiva que les permite utilizar la trehalosa, incluso en bajas concentraciones, lo cual aumenta su virulencia.

una mayor capacidad para utilizar el disacárido trehalosa en el caso de las cepas del ribotipo RT027. Comparando los genomas de numerosas cepas de *C. difficile*, los autores han identificado una potencial enzima fosfotrehalasa (TreA) que metaboliza la trehalosa-6-fosfato en glucosa y glucosa-6-fosfato. Luego, los autores observaron que las cepas del ribotipo RT027 activaban ese gen con una concentración 500 veces menor de trehalosa que las otras cepas de *C. difficile*. Análisis más finos permitieron identificar un polimorfismo en el represor transcripcional (TreR) de TreA en todas las cepas del ribotipo RT027 y en otras cepas cercanas al origen epidémico en Europa y Australia. Para evaluar si la capacidad de metabolizar la trehalosa tenía un impacto en la virulencia, los autores la administraron a ratones trasplantados con una microbiota humana e infectados por una cepa del ribotipo RT027 (R20291), o bien infectados por la misma cepa, pero delectada para el gen *TreA* (R20291Δ *TreA*) y, por ende, incapaz de metabolizar la trehalosa. La mortalidad era mucho menor con esta última cepa R20291Δ *TreA* (Figura 1). En una segunda experiencia, los autores infectaron ratones con una microbiota humana con la cepa del ribotipo RT027 (R20291) en presencia o en ausencia de trehalosa en el agua para beber (suministrada en una dosis equivalente a la recibida en una comida humana). La mortalidad era muy superior en presencia de trehalosa. Las dos experiencias acumuladas confirman la hipótesis según la cual la trehalosa en los alimentos contribuye a la severidad de las cepas del ribotipo RT027.

## ▼ FIGURA 1

### El metabolismo de la trehalosa aumenta la virulencia.

**A:** Ilos ratones infectados por la cepa R20291Δ *TreA*, incapaz de utilizar la trehalosa, tienen un riesgo de mortalidad significativamente atenuado en comparación con los ratones infectados por el R20291. **B:** los ratones infectados por R20291 tienen un riesgo de mortalidad más elevado cuando la trehalosa se incorpora a la alimentación.



El análisis genético de las cepas del ribotipo RT078 ha mostrado la inserción de 4 genes que codifican una 2.<sup>a</sup> copia de la fosfotrehalasa (TreA2) y de su represor (TreR2) y otros 2 genes vinculados. Un enfoque por mutación y sobreexpresión ha permitido confirmar que esta inserción era responsable de la capacidad de las cepas del ribotipo RT078 de desarrollarse en presencia de trehalosa.

## ¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

La trehalosa es un azúcar extremadamente estable, resistente tanto a las altas temperaturas como a la hidrólisis. Considerada ideal para un uso en la industria agroalimentaria, su empleo no se propagó hasta el 2000, fecha en que se descubrió un nuevo procedimiento de producción a bajo costo [3]. Su uso ha sido autorizado en la alimentación por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense en el año 2000 y por las instituciones europeas en el año 2001. La amplia adopción de la trehalosa coincide con la aparición de los focos de infección a causa de las cepas RT027 y RT078. El conjunto de estos resultados sugieren un rol causal de la trehalosa incorporada a los alimentos en la aparición de estas cepas epidémicas hipervirulentas de *C. difficile*.

### Referencias

1. Collins J, Robinson C, Danhof H, Knettsch, et al. Dietary trehalose enhances virulence of epidemic *Clostridium difficile*. *Nature* 2018 ; 553 : pp. 291-5.
2. He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 109-13.
3. Jung MA, Thompson AD, Killgore GE, et al. Toxinotype V *Clostridium difficile* in humans and food animals. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 1039-045.
4. Higashiyama T. Novel functions and applications of trehalose. *Pure Appl Chem* 2002 ; 74 : 1263-69.

## CONCLUSIÓN

La amplia adopción de la trehalosa en la industria agroalimentaria coincide con la aparición de los focos de infección a causa de las cepas RT027 y RT078 de *C. difficile*. Estas cepas han adquirido la capacidad de utilizar la trehalosa en baja concentración, lo que les da una ventaja selectiva con respecto a otras cepas en un ecosistema en el que se haya introducido la trehalosa. Esta capacidad para metabolizar la trehalosa aumenta su virulencia. El conjunto de estos resultados sugiere un rol causal de la trehalosa incorporada a los alimentos en la aparición de estas cepas epidémicas hipervirulentas de *C. difficile*.



## ARTÍCULO COMENTADO NIÑO

### PERFILES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN NIÑOS QUE NO HAN RECIBIDO TRATAMIENTO POR TRASTORNOS DE DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Comentario al artículo original de Jiang et al. (*Behavioural Brain Research* 2018) [1]



Por el Prof. Emmanuel Mas  
Gastroenterología y nutrición,  
Hospital de Niños, Toulouse, Francia

#### ¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESTE TEMA?

Durante estos últimos años, el intestino y la microbiota intestinal han pasado a ocupar una posición esencial en el hombre, convirtiéndose incluso para algunos en un 2.º y 3.º cerebro. El eje intestino-cerebro se estudia con más precisión, y se buscan alteraciones de su funcionamiento en diversas patologías neurológicas y psiquiátricas. Se han puesto de relieve alteraciones de la microbiota intestinal en el autismo y en otras patologías psiquiátricas. En cuanto al TDAH, ningún estudio ha analizado con precisión la microbiota intestinal en este trastorno, pero algunos sugieren la existencia de una disbiosis (mejora de los síntomas con probióticos y agravación con antibióticos; nacimiento por cesárea como factor de riesgo de la enfermedad).

#### ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS QUE APORTA ESTE ESTUDIO?

Los autores han incluido a 51 niños de 6 a 10 años de edad con TDAH y a 32 controles emparejados en un hospital chino entre mayo de 2015 y diciembre de 2016. El diagnóstico de TDAH se basaba en el cuestionario Kiddie-SADS-PL que figura en el manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM-IV). Los padres completaron un cuestionario para evaluar la severidad de los síntomas del TDAH (*Conners Parent Rating Scales*). Se excluyó a los niños con regímenes especí-

Si bien una cantidad creciente de datos sugiere un rol de la microbiota intestinal en el desarrollo neurológico, la estructura y la composición reales de la microbiota intestinal en los niños con trastornos de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) todavía resultan inciertas.

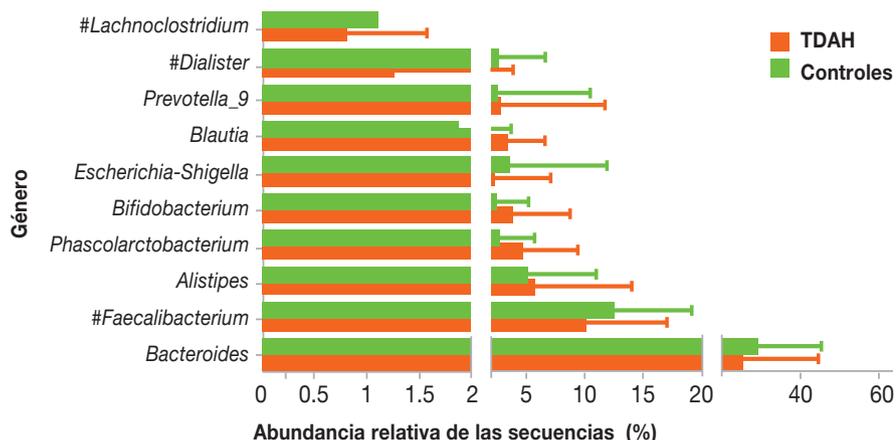
Por esta razón, este estudio buscaba definir las características de la microbiota intestinal en niños que padecen TDAH, pero no han sido tratados, así como evaluar su relación con la gravedad de los síntomas de TDAH. Una pirosecuenciación a gran escala se utilizó para estudiar la composición de la microbiota fecal de 51 niños con TDAH y de 32 controles sanos (CS).

Un análisis a la altura de las unidades taxonómicas operativas (UTO) reveló una disminución significativa de la representación fraccionaria de *Faecalibacterium* en los niños con TDAH respecto de los CS. En las personas con TDAH, la abundancia de *Faecalibacterium* implicaba una asociación negativa con los síntomas informados por los padres. Sin embargo, no había diferencia significativa en términos de diversidad alfa (índices de Shannon, Simpson, ACE y Chao 1) entre el grupo con TDAH y el grupo de control.

Estas observaciones respaldan la implicación de una alteración de la microbiota intestinal en las enfermedades psiquiátricas, y *Faecalibacterium* puede representar un nuevo indicador potencial de la microbiota intestinal en los pacientes con TDAH. Se requieren otros estudios para validar estas observaciones y determinar las relaciones causales y temporales entre estas variables.

▼ FIGURA 1

Distribución de los géneros bacterianos ( $\neq p < 0.05$ ).



ficos, tratados con probióticos o antibióticos dentro de los 2 meses previos, con trastornos digestivos, síntomas depresivos o ansiosos, obesidad, terreno atópico o tratados con medicamentos para su TDAH.

No se encontraba diferencia entre ambos grupos para la edad, el sexo, el IMC, el modo de nacimiento y alimentación (amamantamiento). El análisis de la microbiota intestinal, realizado por pirosecuenciación del ARN 16S y el análisis de las UTO (*unidades taxonómicas operativas*), no ha mostrado diferencias en términos de diversidad bacteriana (alfa y beta). Los cuatro principales filos en todas las muestras eran Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias y Actinobacterias, pero sin diferencias entre niños con TDAH y controles. Por el contrario, en cuanto a los géneros, los porcentajes de *Faecalibacterium*, *Lachnospirillum* y *Dialister* eran inferiores en los niños con TDAH (Figura 1). La abundancia de *Faecalibacterium* se correlacionaba negativamente con la severidad del TDAH, al igual que con el índice de hiperactividad (Figura 2).

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Si una perturbación de la microbiota intestinal incide en el TDAH (como en otras patologías), es necesario en primer lugar ser prudentes y contar con una prescripción calculada de antibióticos para el niño, y con más razón para el lactante, a fin de prevenir el desarrollo ulterior de estas enfermedades.

En el marco del TDAH, podría ser útil apuntar a *Faecalibacterium* garantizando su incremento en el plano intestinal. En el plano de la dieta, esto se favorece con una alimentación de tipo mediterránea y probablemente se reduce con una alimentación de tipo occidental. Además de este enfoque desde el punto de vista de la dieta, que apunta a *Faecalibacterium*, también se trata de reducir la inflamación intestinal a la que contribuye la disminución de *Faecalibacterium*.



PUNTOS CLAVE

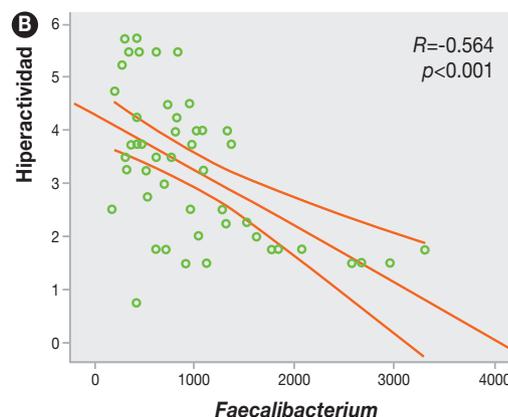
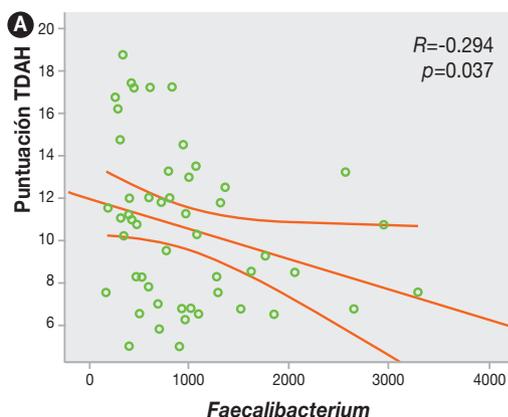
- El eje intestino-cerebro desempeña un rol importante en diversas patologías neurológicas y psiquiátricas.
- Este estudio piloto sugiere una perturbación de la microbiota intestinal (en especial, disminución de *Faecalibacterium*).
- Se requieren otros estudios para confirmar este resultado y evaluar si la corrección de esta disbiosis mejorará los síntomas del TDAH.

CONCLUSIÓN

Este estudio piloto ha demostrado que existía una perturbación de la microbiota intestinal en los pacientes con TDAH. Esta disbiosis se refería en particular a *Faecalibacterium*, género que estaba correlacionado negativamente a la severidad de los síntomas de TDAH.

▼ FIGURA 2

Correlación entre *Faecalibacterium* y síntomas de TDAH (A) y de hiperactividad (B).



Referencias

1. Jiang HY, Zhou YY, Zhou GL et al. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2018 ; 347: 408-13.



## DE VUELTA DEL CONGRESO



# COMENTARIOS SOBRE LA 51<sup>a</sup> REUNIÓN ANUAL ESPGHAN



**Por la Dra. Solange Heller Rouassant**  
*Gastroenterología y nutrición pediátricas,  
Ciudad de México, México,  
Asesora mexicana de la NASPGHAN*



MAYO DE 2018



GINEBRA, SUIZA

### MICROBIOTA GÁSTRICA Y *HELICOBACTER PYLORI*

Las proteobacterias, los Firmicutes, las actinobacterias, los Bacteroidetes y las fusobacterias son los filos más abundantes en los pacientes positivos y negativos para *H. pylori*, y esta microbiota gástrica podría desempeñar un rol en la cancerogenicidad asociada a *H. pylori* [1]. Alarcón [2] caracterizó la microbiota gástrica en niños positivos y negativos para *H. pylori*; cuando estaba presente, *H. pylori* dominaba la comunidad microbiana, pero en su ausencia, la riqueza y la diversidad bacteriana eran más importantes.

### MICROBIOTA INTESTINAL AL INICIO DE LA VIDA

El desarrollo de la microbiota intestinal al inicio de la vida está influido por el tipo de parto, la alimentación (leche materna

o leche maternizada), la utilización de antibióticos, el momento de la introducción de los alimentos sólidos y la interrupción de la alimentación láctea. La microbiota intestinal de un recién nacido está dominada transitoriamente por las enterobacterias y los estafilococos, y muy rápidamente por *Bifidobacterium* y las bacterias lácticas. Predominan los *Bifidobacterium* hasta la introducción de una alimentación complementaria [3].

- Dukanovic [4] demostró que se encontraban pocas Bacteroides en las heces de lactantes nacidos por cesárea y alimentados exclusivamente con leche materna. Estas especies de *Bacteroides* se detectaron en un 73 % y 16 % en muestras obtenidas de parto natural y por cesárea, respectivamente.

- Collado [4] demostró que la microbiota del par madre-hijo y la microbiota de la leche materna presentaban característi-

cas comunes, lo cual sugiere una transmisión microbiana durante la lactancia. Ciertas cepas de los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* se aislaron del intestino de las madres y de los lactantes, y, respectivamente, ciertas cepas de *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacter* y *Acinetobacter* se aislaron de la leche materna a la edad de 2 meses.

### SUPLEMENTO DE PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS AL INICIO DE LA VIDA

- Se probó que existía un vínculo entre la composición de la microbiota intestinal al inicio de la vida y el desarrollo de enfermedades [5]. Estudios realizados sobre la microbiota intestinal de lactantes al inicio de la vida mostraron que la transferencia de genes de resistencia a los antibióticos se adquiere precozmente y puede dejar secuelas a largo plazo.

- Lactantes alimentados solo con leche materna recibieron un suplemento de *Bifidobacterium longum subsp. infantis* EVC001 (Casaburi [4]), un probiótico seleccionado, capaz de remodelar la microbiota intestinal con una reducción potencial de los reservorios de genes de resistencia a los antibióticos. Se concluyó que la colonización con niveles elevados de esta cepa es un método seguro y no invasivo para reducir un reservorio de genes que confieren resistencia a los antibióticos.

- Los niveles elevados de *Bifidobacterium longum subsp. infantis* en lactantes amamantados, independientemente de su modo de alumbramiento, permanecían estables durante el primer año de vida si se proseguía el amamantamiento [4].

## SUPLEMENTO DE LECHE MATERNIZADA CON PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Los oligosacáridos contenidos en la leche materna (oLM) son compuestos de la leche materna no conjugados, sólidos y abundantes. El espectro de los oLM contenidos en la leche materna, principalmente asociado al estatus secretor de la madre, modula la composición bifidobacteriana del intestino de los lactantes.

Encontramos menos bifidobacterias en el intestino de recién nacidos alimentados con leche maternizada pero una mayor diversidad microbiana. El uso de prebióticos en la leche maternizada aumenta la fracción bifidobacteriana en el intestino de los lactantes. Actualmente, los prebióticos disponibles (Galacto-oligosacáridos (GoS) y los fructooligosacáridos (FoS)) son metabolizados por las bifidobacterias, pero no por el huésped humano [5].

- Puccio [6] suplementó leche maternizada con 2'fucosilactosa y lacto-N-neotetraosa, que generalmente están contenidos en la leche materna, y obtuvo buenos resultados. La leche maternizada suplementada con GoS, FoS y *Bifidobacterium breve* M-16V compensa el retraso de colonización con *Bifidobacterium* en los lactantes nacidos por cesárea, modula la microbiota intestinal y reproduce las condiciones observadas en los lactantes nacidos por parto natural [6].

- La comparación de las dos leches maternizadas diferentes, suplementadas solo con prebióticos o con prebióticos y probióticos, ha mostrado perfiles de la microbiota intestinal similares a los de lactantes amamantados (Tims & Phavichir [4]).

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ALERGIAS A LA LECHE DE VACA (ALV)

- Los probióticos se recomiendan para prevenir las ALV, pero sería bueno contar con más datos. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 o *Bifidobacterium lactis* HN019 se administraron todos los días a madres entre la 35ª semana de embarazo y 6 meses después del parto, y a lactantes desde el nacimiento hasta la edad de 2 años. Los niños que recibieron *Lactobacillus rhamnosus* presentaron una reducción significativa de la prevalencia de eczema en la infancia (Wickens [4]).

- Leches infantiles fuertemente hidrolizadas se suplementaron con *L. rhamnosus* GG para tratar las ALV por mediación de tipo IgE y favorecer el desarrollo de la tolerancia inmunitaria. Los estudios clínicos realizados en lactantes en buen estado de salud y lactantes que presentaban una ALV mostraron que las leches maternizadas a base de aminoácidos (LMA) suplementadas con simbióticos son hipoalergénicas, bien toleradas, y garantizan un crecimiento normal.

- Se presentaron los resultados de un ensayo multicéntrico, en doble ciego, aleatorizado y controlado desarrollado

en lactantes que presentaban ALV por mediación de tipo no IgE (Candy [7]). Los lactantes recibieron LMA hipoalergénica que contenía una mezcla prebiótica de fructooligosacárido neutro derivado de la achicoria y de *Bifidobacterium breve* M-16 V de cadena larga. En la 8ª semana, diferencias importantes a nivel de la composición de la microbiota intestinal se habían hecho presentes entre los grupos: los porcentajes de bifidobacterias eran más elevados en el grupo que había recibido LMA suplementada con simbióticos. La modulación de la microbiota intestinal usando estos simbióticos específicos podría mejorar los síntomas en los lactantes que presentan una ALV.

## CÓLICOS INFANTILES

Datos sugieren que una alteración de la microbiota intestinal afecta la motilidad intestinal e induce una producción de gas en los lactantes, lo cual ocasiona dolores abdominales o cólicos. La modulación de la microbiota intestinal podría desempeñar un rol en la gestión y la prevención de los cólicos infantiles.

- Una revisión sistemática Cochrane [4] de los probióticos profilácticos en los cólicos infantiles incluyó estudios sobre *Lactobacillus reuteri*, y sobre probióticos derivados de varias cepas de *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* y *Bifidobacterium animalis*. Este metaanálisis no ha mostrado ninguna diferencia asociada al uso de varios probióticos. Sin embargo, un análisis más amplio ha sugerido que los probióticos eran eficaces para tratar los cólicos infantiles (Ong [4]).



### Referencias

1. Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, et al. Characterization of the gastric microbiota in a pediatric population according to helicobacter pylori status. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 173-8.
2. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the microbiota and gastric disease development by Helicobacter pylori. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 400: 253-75.
3. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017; 66: 515-22.
4. 51st ESPGHAN Annual Meeting. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2018; 66 (Supl 2): 1-1177.
5. Jensen ET, Bertelsen RJ, Ringel-Kulka T. Microbiota of the gastrointestinal tract in infancy. In: Floch MH, Ringel Y, Walker WA (eds). *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology*. Amsterdam: Elsevier, 2017, pp. 27-35.
6. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: A randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2017; 64: 624-31.
7. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res* 2018; 83: 677-86.



## DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el Dr. Jari Punkkinen

Departamento de medicina,  
Hospital de Porvoo,  
Porvoo, Finlandia

# 3<sup>a</sup> REUNIÓN DE LA FNM SOBRE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL



SEPTIEMBRE DE 2018



ÁMSTERDAM, PAÍSES  
BAJOS

**Extractos seleccionados sobre el síndrome del intestino irritable (SII) y la microbiota intestinal.**

### DISBIOSIS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SII

La disbiosis de la microbiota y su vinculación con el síndrome del intestino irritable (SII) han sido analizadas a lo largo de diferentes sesiones de la conferencia. En particular, los catedráticos Magnus Simrén y Uday Ghoshal pusieron de manifiesto ciertas características asociadas a la composición de la microbiota en pacientes afectados por SII. Varios estudios han mostrado que la riqueza microbiana

de los pacientes afectados por SII era menor que la de los sujetos sanos, que los *Methanobacteriales* podían no ser detectados y que la producción de metano era baja en esos pacientes [1]. Además, un subgrupo de pacientes con SII presentaba una disbiosis asociada a un aumento de los enterotipos *Firmicutes* y *Bacteroides* con respecto a los individuos sanos que presentaban un aumento de los enterotipos *Clostridiales* y *Prevotella*. No obstante, parece importante determinar qué bacterias se asocian al SII, pero también la razón de su presencia en el intestino y cómo intervienen en los mecanismos de hipersensibilidad visceral, de disfunción neuromotora, de aumento de la permea-

bilidad intestinal y de inflamación de bajo grado. Una proliferación bacteriana del intestino delgado (PBID, en inglés, SIBO: *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*) puede ser la causa del SII en ciertos pacientes. El desafío actual consiste en mejorar la detección de esas PBID dado que el cultivo bacteriano a partir de una muestra de líquido de aspiración del intestino delgado obtenido por endoscopia es difícil de hacer y no siempre resulta posible [2]. El test de hidrógeno espirado (tras la ingesta de glucosa) puede usarse para identificar a estos pacientes; parece ser más preciso que el test de hidrógeno espirado (tras la ingesta de lactulosa).

## MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL SII

¿La microbiota intestinal puede modificarse con fines terapéuticos? ¿Podría esto aliviar los síntomas del SII? La microbiota intestinal puede modularse usando antibióticos, probióticos, simbióticos, modificando la motilidad gastrointestinal, actuando sobre la dieta, y mediante trasplante fecal o bacteriófagos. Estas posibilidades se han analizado en las presentaciones de los catedráticos Uday Ghoshal y Giovanni Barbara. El impacto de los antibióticos es mejor en los pacientes con SII que presentan una PBID. En efecto, la norfloxacin y la rifaximina son significativamente más eficaces para reducir los síntomas del SII en los pacientes positivos para una PBID que en los negativos para una PBID.

En los pacientes afectados de SII que no presentan constipación, conforme a los estudios Target 1 y 2, la rifaximina alivia los síntomas globales del SII y la hinchazón abdominal. El estudio Target 3 y otros estudios han mostrado que la rifaximina podía ser usada de manera reiterada en caso de recidiva del SII-D (SII con diarrea predominante) sin pérdida de efecto ni manifestación de resistencia bacteriana [3, 4]. Además, la rifaximina reduce de manera transitoria la cantidad de bacterias en las heces pero también parece tener un efecto eubiótico, aumentando la abundancia de los Lactobacillaceae.

Una dieta baja en FODMAP parece reducir los síntomas en algunos pacientes con SII, pero también ocasiona una reducción del número de bifidobacterias en las heces. En los pacientes con SII que siguen una dieta baja en FODMAP, la disbiosis aumenta, y, por ende, la sensibilidad al régimen alimentario puede predecirse por los perfiles bacterianos fecales. La eficacia del trasplante fecal en el SII sigue siendo controvertida dado que solo ha sido demostrada en uno de los dos grandes estudios controlados aleatorizados [5, 6].

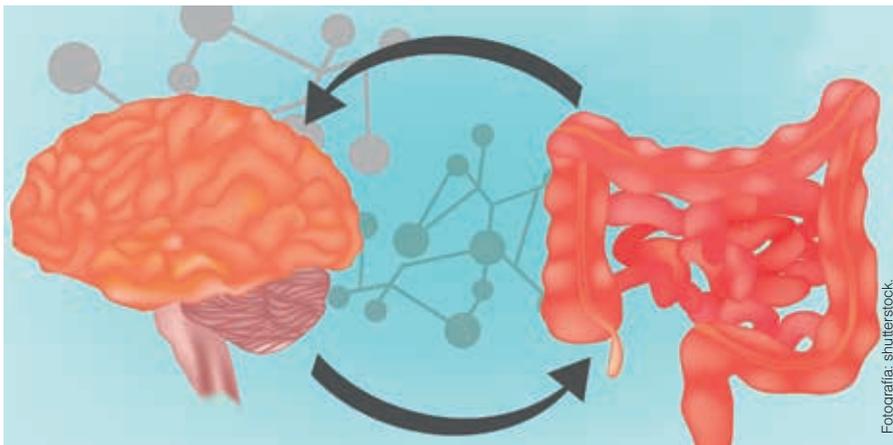
Como lo ha indicado el catedrático Giovanni Barbara y, basándose en 53 ensayos controlados aleatorizados, el *American College of Gastroenterology* concluyó que los probióticos reducían los síntomas globales del SII, así como la hinchazón abdominal y las flatulencias [7]. Para reforzar el fundamento de esta recomendación serían precisos nuevos datos de alta calidad.

No obstante, todos los probióticos no son equivalentes. El catedrático Eamonn Quigley ha mostrado que *Bifidobacterium infantis* 35624 aliviaba los dolores abdominales, la hinchazón abdominal y las alteraciones del tránsito intestinal y que mejoraba la calidad de vida de los pacientes afectados por todos los subtipos de SII. La cepa también parece tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, dado que reduce los niveles de CRP y de TNF $\alpha$  en la psoriasis, el síndrome de fati-

ga crónica y la rectocolitis hemorrágica. Además, los resultados sugieren que, en asociación con *Bifidobacterium longum* 1714, *Bifidobacterium infantis* 35624 también podría aliviar los síntomas depresivos asociados al SII.

## MICROBIOTA Y EJE INTESTINO-CEREBRO

Los resultados de estudios preclínicos han mostrado que ciertos metabolitos bacterianos podían modificar la respuesta cerebral a ciertos estímulos. No obstante, el desafío consiste en trasladar esos estudios al plano clínico. El Dr. Huiying Wang mostró en su reciente estudio que la cepa *Bifidobacterium longum* 1714 modulaba la actividad cerebral durante el estrés social observado en el transcurso de una partida de Cyberball en voluntarios sanos basándose en una evaluación realizada mediante magnetoencefalografía y cuestionarios sobre la calidad de vida. Además de un efecto en las oscilaciones neuronales, la cepa también mejora la sensación de vitalidad y reduce la fatiga mental en comparación con el placebo a lo largo de un período de seguimiento de cuatro semanas. El catedrático Paul Enck describió la relación entre el estrés o la ansiedad y el SII como de doble sentido dado que los síntomas pueden ser al mismo tiempo causa y consecuencia del SII. Un estudio [8] desarrollado en pacientes con SII mostró que la presencia de *Bifidobacterium longum* estaba correlacionada con una reducción de los niveles de depresión y ansiedad; sin embargo, al ingresar al estudio, esos niveles no estaban lo suficientemente altos como para establecer un diagnóstico de depresión o ansiedad. Así, parece más apropiado decir que este probiótico afecta el humor más que la depresión o la ansiedad. Al igual que *Bifidobacterium longum*, la rifaximina modularía la actividad cerebral, aumentaría la relajación y reduciría la ansiedad en una situación de estrés social. Es lo que ha demostrado un ensayo doble ciego desarrollado en voluntarios sanos evaluados mediante magnetoencefalografía [9].



### Referencias

1. Tap J, Derrien M, Törnblom H *et al.* Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111-23.
2. Ghoshal UC, Sukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver* 2017; 11: 196-208.
3. Lembo A, Pimentel M, Rao SS *et al.* Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel. *Gastroenterology* 2016;151:1113-21
4. Pimentel M, Cash BD, Lembo A *et al.* Repeat rifaximin for irritable bowel syndrome: no clinically significant changes in stool microbial antibiotic sensitivity. *Dig Dis Sci* 2017;62:2455-2463
5. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, *et al.* Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 17-24.
6. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS *et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018 [Epub ahead of print].
7. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, *et al.* American College of Gastroenterology Monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1-18.
8. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, *et al.* Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 448-59.
9. Wang H, Braun C, Enck P. Effects of rifaximin on central responses to social stress – a pilot experiment. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 807-8.



## REVISIÓN DE PRENSA

# ❖ INTERACCIONES MICROBIOTA-MEDICAMENTOS (OTROS QUE ANTIBIÓTICOS): ¿AMIGOS O ENEMIGOS?

La mayoría de los estudios recientes que evalúan los efectos de los medicamentos en la composición de la microbiota intestinal se han referido al uso de los antibióticos en diferentes franjas de edad. Estudios anteriores han demostrado que la metformina, los inhibidores de la bomba de protones, los antiinflamatorios no esteroideos y los antipsicóticos atípicos tienen un efecto en la composición de la microbiota intestinal. Sin embargo, estos estudios han presentado resultados generales para clases de medicamentos y no para medicamentos específicos. Lisa Maier y su equipo han publicado los resultados de su nuevo estudio en la revista *Nature* en 2018 [1]. Su objetivo era clasificar más de 1 000 medicamentos que actúan sobre el microbioma (40 cepas de bacterias intestinales representativas). ¿La finalidad? Facilitar la realización de estudios clínicos y mecanísticos más en profundidad para mejorar el tratamiento y el diseño de los medicamentos. Maier *et al.* han demostrado que el 24 % de estos 1 000 medicamentos inhibían el crecimiento de al menos una cepa *in vitro*. Estudios recientes han sugerido que los

efectos de los medicamentos en las bacterias intestinales se traducen en efectos secundarios que son similares a los de los antibióticos en el hombre.

El estudio de Maier ha puesto de relieve que la sensibilidad a los antibióticos y a los medicamentos seleccionados se correlaciona entre las especies bacterianas, lo cual sugiere mecanismos de resistencia comunes. Además, se ha puesto de manifiesto un riesgo potencial de que los medicamentos distintos de los antibióticos favorezcan una resistencia a los antibióticos. El uso generalizado de los medicamentos en el mundo podría estar asociado a la disbiosis, en particular en las sociedades occidentales modernas. Por otra parte, este ensayo reciente ha mostrado que la composición de la microbiota intestinal también puede modular la eficacia y la toxicidad de los medicamentos y podría constituir una nueva base para el desarrollo ulterior de moléculas. No obstante, se necesitan otros ensayos clínicos *in vivo* para comprender mejor el mecanismo de acción. Una identificación global de las interacciones entre



Por el Prof. Ener Cagri Dinleyici  
*Servicio de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Eskisehir Osmangazi, Eskisehir, Turquía*

agentes terapéuticos y microbiota intestinal ayudará a comprender con precisión los mecanismos subyacentes para estas interacciones y permitirá asegurarse de la inocuidad y eficacia de los tratamientos [2].



### Referencias

1. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, *et al.* Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018 ; 555 : 623-8.
2. Maier L, Typas A. Systematically investigating the impact of medication on the gut microbiome. *Curr Opin Microbiol* 2017 ; 39 : 128-35.

# ❖ MICROBIOTA Y FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística es una enfermedad genética progresiva que ocasiona infecciones persistentes de las vías respiratorias inferiores y que se asocia a diferentes signos y síntomas sistémicos. Más de 70 000 personas la padecen en el mundo [1].

Los tipos y la severidad de los síntomas pueden variar considerablemente de un individuo a otro. Están principalmente vinculados a la edad que tenga el paciente así como a la que tenía en el momento del diagnóstico. Los niños y los adolescentes que padecen fibrosis quística presentan un amplio abanico de síntomas y signos, incluyendo manifestaciones gastrointestinales. Estudios recientes han demostrado que la disbiosis es una característica de la fibrosis quística, lo que ha dado lugar a trabajos sobre la relación entre la composición de la microbiota de las vías aéreas, las características clínicas y la función pulmonar en los enfermos [2]. La disbiosis de la microbiota intestinal asociada a la fibrosis quística puede estar vinculada a la evolución natural de la enfermedad (incluyendo

una afección gastrointestinal o alteraciones de la microbiota respiratoria). Sin embargo, los pacientes necesitan varios ciclos de tratamiento antibiótico, los cuales pueden modificar la composición de la microbiota.

Estudios han demostrado que pacientes que sufren fibrosis quística generalmente presentan niveles menos elevados de *Bifidobacterium spp.*, del grupo *Bacteroides-Prevotella*, del clúster XIVa de *Clostridium*, de *Fecalibacterium prausnitzii* y de *Eubacterium rectale*, mientras que los niveles de *Enterobacteriaceae* y de *Clostridia* aumentan. De Freitas y sus colaboradores han publicado recientemente, en la revista *Plos One*, un estudio que quiere evaluar el efecto de la fibrosis quística y de una antibioterapia en la composición de la microbiota intestinal en 19 niños y adolescentes enfermos con respecto a 17 pacientes control de la misma edad y del mismo sexo [3]. La concentración de calprotectina fecal (un marcador de la inflamación intestinal) era más elevado en el grupo afectado de fibrosis quística

(independientemente del tratamiento antibiótico) en comparación con los controles sanos. Los autores han mostrado que los niveles de *Bacteroides*, de *Firmicutes*, de *Eubacterium rectale* y de *Fecalibacterium prausnitzii* se habían reducido de manera significativa, mientras que los niveles de *Clostridium difficile*, de *Escherichia coli* y de *Pseudomonas aeruginosa* habían aumentado significativamente en el grupo enfermo en comparación con los controles sanos. Las principales diferencias de composición de la microbiota entre los pacientes enfermos de fibrosis quística, independientemente del tratamiento antibiótico, se observaron en los *Eubacterium rectale*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, *Firmicutes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Clostridium difficile*. Los resultados de este estudio muestran que la composición de la microbiota intestinal en los pacientes afectados de fibrosis quística difiere de la de los controles sanos y que el uso frecuente de antibióticos no tiene efectos suplementarios en estas alteraciones.



## Referencias

1. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org>
2. Lynch SV. The Lung Microbiome and Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016 ; 13 (Suppl 5) : S462-S465.
3. de Freitas MB, Moreira EAM, Tomio C, et al. Altered intestinal microbiota composition, antibiotic therapy and intestinal inflammation in children and adolescents with cystic fibrosis. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0198457.

## ACTUALIDADES

### CONVOCATORIA DE PROYECTOS

## BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

En el sitio web de la Fundación podrá descubrir – o redescubrir – las convocatorias de proyectos de investigación que se encuentran abiertas actualmente:

- El tema de la convocatoria de proyectos internacional 2019 es "Gut microbiota and drug metabolism" (Microbiota intestinal y metabolismo de medicamentos). La fecha límite estipulada para la presentación de la documentación es el 30 de noviembre de 2018.
- Dos convocatorias de ámbito nacional (reservadas para científicos que trabajen en cada país) aún permanecen abiertas:

| País      | Tema   | Presentar documentación de la candidatura antes del |
|-----------|--|---|
| FRANCIA   | Microbiota intestinal y salud humana                 | 31 de diciembre de 2018                             |
| FINLANDIA | Microbiota intestinal en salud humana y enfermedades | 13 de enero de 2019                                 |

- Visite [www.biocodexmicrobiotafoundation.com](http://www.biocodexmicrobiotafoundation.com) para obtener más información.

### LOS «PRO» DE LA RED

## BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

El sitio web del Instituto pone a disposición del público general dos nuevos dosieres temáticos:

- **Alimentación y salud:** el rol de la microbiota intestinal en las enfermedades metabólicas
- **Alergias:** el rol de las microbiotas

Además, cuenta con una nueva sección llamada «más información». Esta sección permite profundizar conocimientos sobre el conjunto de temas tratados. Y sin olvidar, por supuesto, la sección de actualidad, que se actualiza cada semana para reforzar una cantidad de información que ya es abundante.

- Visite [www.biocodexmicrobiotainstitute.com](http://www.biocodexmicrobiotainstitute.com) para obtener más información.

Y en las redes sociales:

 @Mycrobiota

 Mycrobiota – Biocodex Microbiota Institute





**BIOCODEX  
MICROBIOTA  
FOUNDATION**

# **INTERNATIONAL CALL FOR RESEARCH PROJECTS 2019**

## **❖ GUT MICROBIOTA AND DRUG METABOLISM**

---

Amount  
of the grant:  
**€200,000**

---

Submission  
deadline:  
**30 November 2018**

---

Decision of  
the International  
Scientific  
Committee:  
**March 2019**

**Please send the application  
form by email to :**  
[apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com](mailto:apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com)

**Further information available on:**  
[www.BiocodexMicrobiotaFoundation.com](http://www.BiocodexMicrobiotaFoundation.com)

**Editores:****Dr. Maxime Prost***Director de asuntos médicos Francia***Camille Aubry, PhD***Responsable de asuntos médicos internacionales***Síntesis:****Prof. John F. Cryan***Departamento de anatomía y Neurociencias, University College Cork, en Cork, Irlanda***Artículo comentado - Adulto:****Prof. Harry Sokol***Gastroenterología y nutrición, Hospital Saint-Antoine, París, Francia***Artículo comentado - Niño:****Prof. Emmanuel Mas***Gastroenterología y nutrición, Hospital de Niños, Toulouse, Francia***De vuelta del congreso:****Dra. Solange Heller Rouassant***Gastroenterología y nutrición pediátricas, Ciudad de México, México, Asesora mexicana de la NASPGHAN***Dr. Jari Punkkinen***Departamento de medicina, Hospital de Porvoo, Porvoo, Finlandia***Revisión de prensa:****Prof. Ener Cagri Dinleyici***Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Eskisehir Osmangazi, Eskisehir, Turquía***Realizado por:****Editore:***John Libbey Eurotext  
127, avenue de la République  
92120 Montrouge - Francia  
[www.jle.com](http://www.jle.com)***Diseño gráfico:***Agence Wellcom***Realización:***Scriptoria-crea***Créditos fotográficos:***Foto de portada:  
Clostridium difficile,  
Shutterstock 703823515*