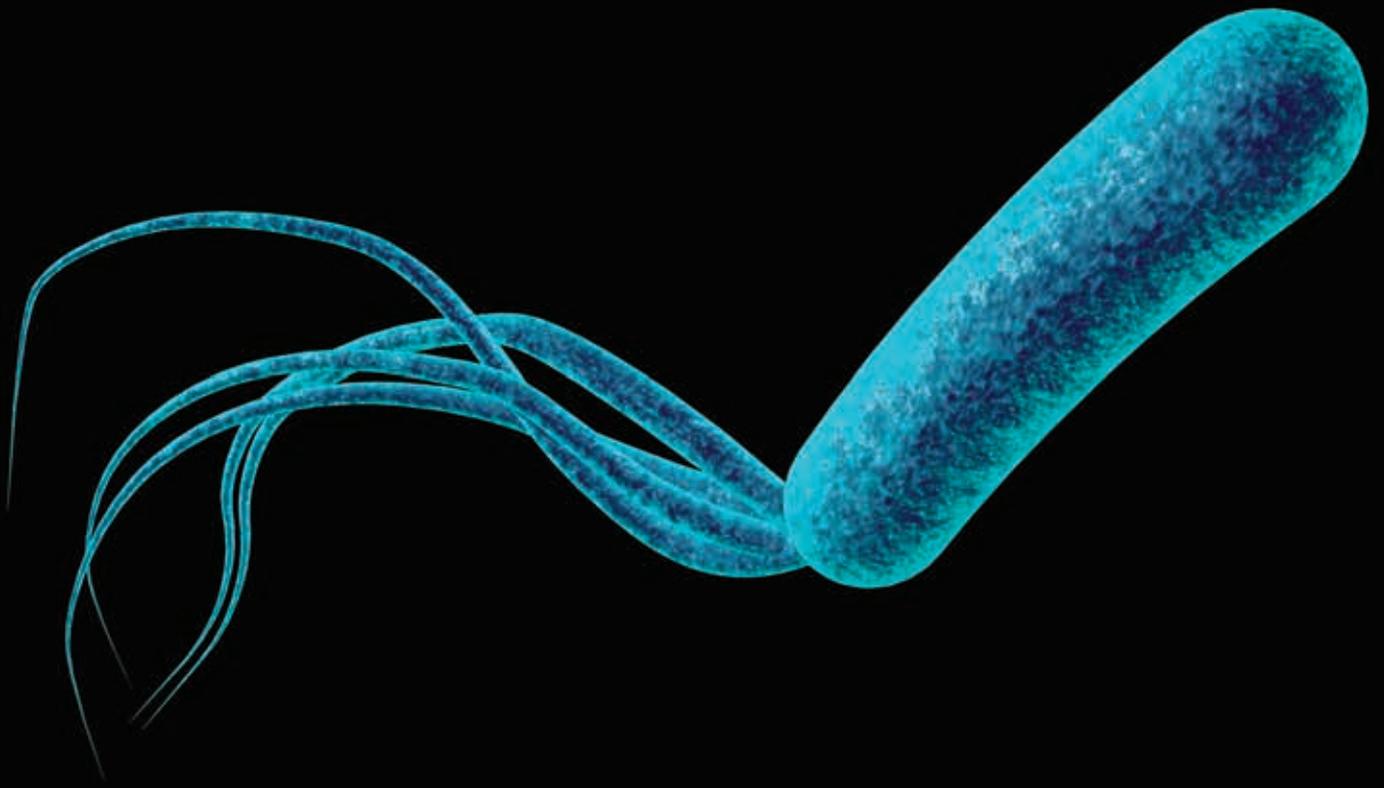


MICROBIOTA

6 BIODEX NEWSLETTER | MARZO 2019



ÍNDICE



SÍNTESIS

MICROBIOTA Y
ENFERMEDAD CELÍACA

4

ARTÍCULO COMENTADO

ADULTO
NIÑO

8



DE VUELTA DEL CONGRESO

UEG WEEK 2018
5.º CONGRESO INTERNA-
CIONAL DE NUTRICIÓN

12

REVISIÓN DE PRENSA

16



ACTUALIDADES

JORNADA MARROQUÍ
DE LA MICROBIOTA
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*

“¿QUÉ OCURRE CON LA MICROBIOTA INTESTINAL EN RELACIÓN A LA PÉRDIDA DE TOLERANCIA AL GLUTEN Y EN LA APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD CELÍACA?”

Estimados lectores: la enfermedad celíaca, conocida y descrita desde hace más de 100 años por el pediatra inglés Samuel Jones Gee, ha evolucionado en cuanto a su estatus. Inicialmente, estaba considerada como una patología exclusivamente pediátrica, caracterizada por problemas de absorción y asociada a ciertos hábitos alimenticios. Más tarde ha sido clasificada como enfermedad crónica autoinmune que afecta a todas las edades y que se caracteriza por manifestaciones sistémicas. Ahora ya se conocen tanto el antígeno que activa la reacción inflamatoria –el gluten– como la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, actualmente se presentan dos constataciones que plantean interrogantes y que merecen ser estudiadas. La primera se refiere al rápido y reciente aumento de la prevalencia mundial de la enfermedad en los últimos 50 años; la segunda se refiere al hecho de que solo del 2% al 5% de las personas genéticamente susceptibles de hacerla desarrollan la enfermedad, ya sea desde la más tierna edad o después de varias décadas consumiendo gluten.

Además, el riesgo de desarrollar la enfermedad probablemente aumenta por otros factores genéticos que aún no se han identificado. Aumenta, asimismo, por factores medioambientales como el hecho de haber nacido en verano o las infecciones gastrointestinales, conocidas por aumentar la permeabilidad intestinal y el paso de los péptidos inmunogénicos del gluten a través de la mucosa. A la inversa, la edad de introducción del gluten, la cantidad ingerida, la toma de antibióticos o el tipo de parto parecen no tener un impacto en la aparición de la enfermedad celíaca.

¿Por qué una parte de los individuos genéticamente predispuestos son asintomáticos? ¿Qué ocurre con la microbiota intestinal en relación a la pérdida de tolerancia al gluten y en la aparición de la patología? La profesora Elena Verdú (Universidad McMaster, Hamilton, Canadá), reconocida experta en la materia, propone pistas para responder y explica, en esta edición, que en niños con riesgo o que padecen la enfermedad celíaca, se detecta una alteración de los microorganismos intestinales sin que, a pesar de ello, se haya detectado ninguna firma microbiana específica a día de hoy. Se deben explorar estas pistas para completar la comprensión de la enfermedad celíaca y, potencialmente, retrasar su aparición e, incluso, prevenirla.

En este número también se estudia, desde otro ángulo, la relación entre alimentación y microbiota intestinal: el profesor Emmanuel Mas (*Hôpital des enfants*, Toulouse, Francia) comenta el impacto, desde el nacimiento, de la alimentación y de la suplementación con leche artificial maternizada en la microbiota intestinal infantil, así como sus consecuencias a corto plazo en materia de sobrepeso en niños pequeños. Por último, el profesor Harry Sokol (*Hôpital Saint Antoine*, París, Francia) comparte los resultados de un estudio publicado en *Nature Microbiology* sobre la capacidad de recuperación de la microbiota intestinal tras el tratamiento con antibióticos en adultos jóvenes y con buena salud.

Deseamos que disfrute de la lectura.



Fotografía: Shutterstock

SÍNTESIS

❖ MICROBIOTA Y ENFERMEDAD CELÍACA

Se cree que puede haber factores medioambientales implicados en la patogenia de la enfermedad celíaca (EC), una enfermedad autoinmune desencadenada por la ingesta de gluten. Hay estudios clínicos que demuestran alteraciones de la composición de la microbiota en los pacientes afectados por la EC. A pesar de que se hayan evidenciado algunas características constantes en los diferentes estudios realizados, no se ha identificado una firma microbiana de esta enfermedad. Con ayuda de modelos animales gnotobióticos* y reduccionistas, un reciente estudio sugiere que las cepas bacterianas provenientes de pacientes con una EC podrían tener un potencial patógeno o inflamatorio más importante. La modulación de la microbiota con probióticos específicos, que permite modificar ciertos mecanismos patógenos esenciales de la enfermedad celíaca, podría constituir un enfoque terapéutico interesante como complemento de una dieta sin gluten.



Por la prof. Elena F. Verdu
*Farncombe Family Digestive Health
Research Institute, Universidad McMaster,
Hamilton, Canadá*

Autora colaboradora:
Dra. Heather J. Galipeau
*Farncombe Family Digestive Health
Research Institute, Universidad McMaster,
Hamilton, Canadá*

La enfermedad celíaca es una reacción inflamatoria autoinmune frecuente, que se manifiesta en personas genéticamente predispuestas, tras un consumo de gluten (**Figure 1**). La lesión característica es la destrucción de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado (enteropatía). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas, e incluyen síntomas intestinales y extraintestinales. La EC es la única enfermedad autoinmune en la que se ha identificado el antígeno desencadenante (el gluten). Se conocen bien los mecanismos que explican el riesgo genético HLA y las etapas provocadas por el factor alimenticio que conducen al desarrollo de linfocitos T proinflamatorios específicos del gluten y de autoanticuerpos (**Figure 2**). En cambio, se desconoce por qué la prevalencia de la enfermedad ha aumentado rápidamente en los últimos años y por qué la EC solo se desarrolla en una fracción de personas genéticamente predispuestas, lo que hace pensar en una implicación de otros factores genéticos o medioambientales en la activación de la cascada inflamatoria. El papel de los factores microbianos en el desarrollo de la enfermedad celíaca ha sido objeto de un interés creciente [1]. En esta revisión, nos concentramos en las alteraciones bacte-

rias y queremos determinar su función en los mecanismos patológicos, así como la manera en que podrían llegar a ser objetivos terapéuticos potenciales.

CORRELACIÓN ENTRE DISBIOSIS Y ENFERMEDAD CELÍACA: LECCIONES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

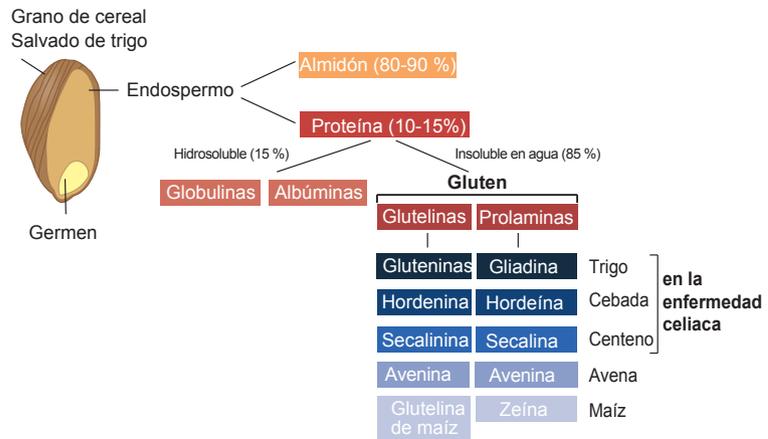
Uno de los primeros estudios que sugirió una contribución microbiana en la EC describía la presencia de bacterias en forma de bastoncillo en las biopsias duodenales de niños nacidos durante una “epidemia” de EC en Suecia. Estas bacterias no se observaron en los niños no afectados ni en los nacidos después de la epidemia. Por ello, se pensó que su presencia podría haber contribuido al aumento de la incidencia de la enfermedad observada en Suecia [2]. Sin embargo, a día de hoy todavía se ignoran los mecanismos que sustentan esta asociación.

Un cierto número de estudios publicados desde entonces ha analizado la composición de la microbiota presente en el co-

* Se dice de animales de laboratorio obtenidos en condiciones que permiten el control perfecto de su flora microbiana.

► FIGURA 1

“Gluten” es el término utilizado para describir la mezcla de proteínas de almacenamiento que se encuentran, junto con el almidón, en el endospermo de los granos de cereales. El gluten está compuesto por glutelinas y prolaminas, que se encuentran en el trigo, la cebada, el centeno, la avena y el maíz. Sin embargo, dada su estructura de aminoácidos, solo las glutelinas y las prolaminas presentes en el trigo, la cebada y el centeno son inmunógenas para los pacientes afectados por la enfermedad celíaca.

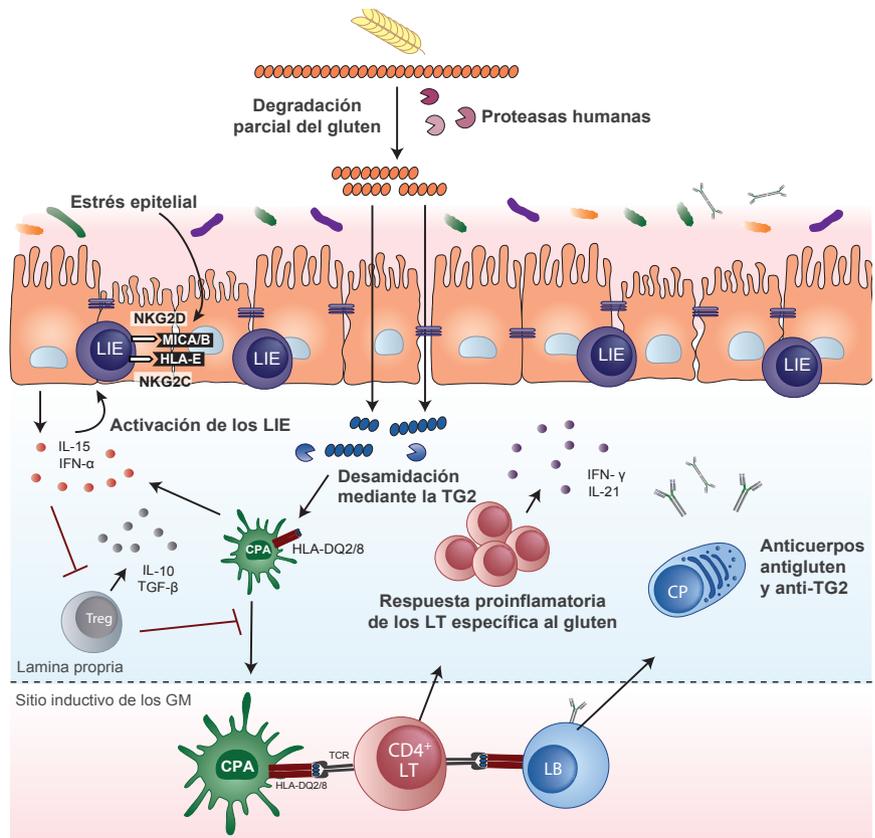


lon y en el intestino delgado en pacientes afectados por EC, en comparación con pacientes control sanos.

Se han evidenciado algunas características relativamente constantes en los diferentes estudios realizados: aumento de las proporciones de *Bacteroides* y de miembros del filo de Proteobacteria, y disminución de *Lactobacillus* y de *Bifidobacteria* en los pacientes celíacos respecto de los sanos [1]. En pacientes que sufrían síntomas persistentes -a pesar de una dieta sin gluten- también se ha hallado una mayor abundancia de Proteobacteria [3]. Más recientemente, se ha demostrado que la composición de la microbiota de niños que presentan un riesgo genético elevado de desarrollar la enfermedad es diferente de la de niños que presentan un riesgo genético bajo [4-6]. Por último, se ha sugerido que los niños con riesgo que desarrollaron la EC tenían una diversidad microbiana inicial más importante pero que no aumentó con la edad, lo que indicaría una “maduración prematura” de la microbiota intestinal [7]. Los resultados permiten suponer que las modificaciones precoces de la microbiota podrían predisponer a la enfermedad, pero se necesitan estudios más amplios, con muestras más importantes, para confirmar estas observaciones. Sin embargo, no se ha establecido ninguna “firma microbiana” celíaca. Las diferencias en cuanto a la localización de las poblaciones de estudio, al estado de los sujetos sanos control, al origen de las muestras (heces, o bien, intestino delgado) y a la metodología, podrían haber contribuido a las divergencias constatadas entre los estudios. Asimismo, se han constatado observaciones contradictorias en cuanto a las asociaciones entre los eventos que podrían alterar el desarrollo de la microbiota y el desarrollo de la EC. Mientras que los primeros estudios sugerían que la utilización de antibióticos y el parto por cesárea podían aumentar el riesgo de EC, estudios clínicos más recientes realizados

▼ FIGURA 2

La fisiopatología de la enfermedad celíaca comporta una respuesta inmunitaria innata que implica la activación de linfocitos intraepiteliales (LIE) citotóxicos y una respuesta de los linfocitos T inflamatorios específicos del gluten. Adaptado de [8].



LIE: linfocitos intraepiteliales; CPA: célula presentadora de los antígenos; LT: linfocitos T; LB: linfocitosB; GM: ganglios mesentéricos; TG: transglutaminasas; CP: célula plasmática

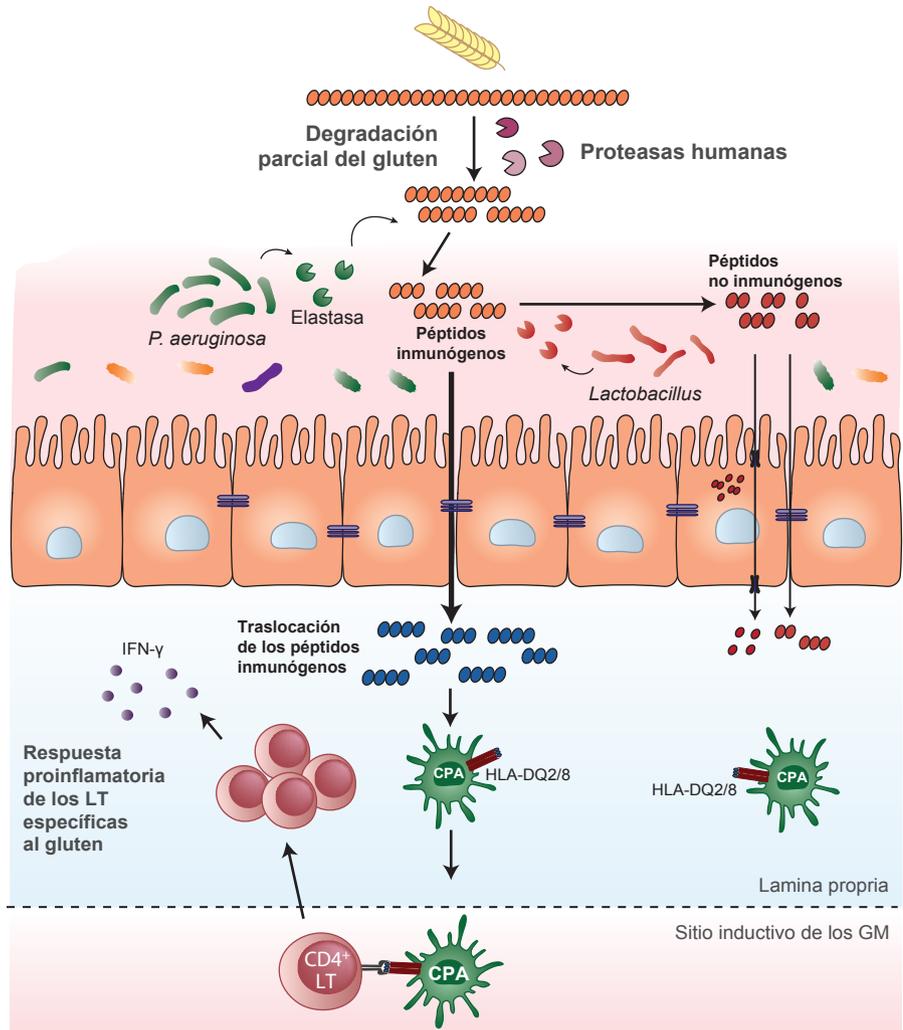
a mayor escala no han confirmado estas asociaciones [8]. El seguimiento a largo plazo de niños con riesgo podría permitir comprender mejor los factores susceptibles de contribuir al desencadenamiento de la enfermedad. A pesar de la ausencia de un elemento que permita establecer un vínculo de causalidad, estas asociaciones clínicas han estimulado el estudio de los mecanismos fundamentales implicados en sistemas reduccionistas y modelos animales.

MECANISMOS MICROBIOTA-ENFERMEDAD CELÍACA: ¿QUÉ DICEN LAS INVESTIGACIONES?

Para comprender mejor cómo pueden estar implicadas las bacterias en la patogenia o el desarrollo de la EC, hay que

▼ FIGURA 3

Los microorganismos pueden modular la patogenia de la enfermedad celíaca mediante la digestión del gluten. Los péptidos del gluten parcialmente digeridos por las enzimas humanas también pueden ser digeridos por enzimas derivadas de bacterias, produciendo péptidos dotados de diferentes propiedades inmunogénicas. Adaptado de [12].



CPA: célula presentadora de los antígenos; LT: linfocitos T; GM: ganglios mesentéricos;

estudiar la función de la comunidad microbiana en pacientes afectados por EC y compararla con la de personas sanas. El aislamiento de bacterias provenientes del intestino delgado humano permite una traducción en modelos reduccionistas. Por ejemplo, las cepas de *Enterobacteriaceae* aisladas en pacientes celíacos eran más virulentas que las aisladas en los sujetos sanos [9]. Además, las cepas de *Escherichia coli* aisladas en niños celíacos tenían una mayor capacidad proinflamatoria *in vitro* que las cepas de *Bifidobacterium* aisladas en niños sanos [10]. La introducción de una microbiota de origen humano en

ratones axénicos* permite una comparación *in vivo* de los fenotipos inducidos. Además, estos ratones pueden expresar las características del sistema inmunitario humano (expresión de la clase II del CMH, por ejemplo) que son esenciales para el desarrollo de la enfermedad celíaca. Ratones transgénicos que expresaban *HLA-DQ8*, el gen del riesgo celíaco en el hombre, estaban protegidos de la patología inducida por el gluten cuando eran colonizados mínimamente con una microbiota desprovista de agentes patógenos o de bacterias oportunistas. Sin embargo, si se añadía una cepa adherente de *E. coli*,

aislada en el intestino celíaco, a las bacterias protectoras, los ratones desarrollaban la patología inducida por el gluten. De manera similar, el tratamiento antibiótico por vancomicina en ratones que tenían una microbiota propia diversificada provocaba un aumento de Proteobacteria, en concreto de *E. coli*, y una exacerbación de la patología inducida por el gluten [11].

Recientes trabajos traslacionales realizados en ratones han reiterado la observación según la cual las bacterias son capaces de degradar el gluten (Figure 3). Este estudio se ha realizado con ratones gnotobióticos colonizados con agentes patógenos oportunistas, como *Pseudomonas aeruginosa*, o con comensales, como *Lactobacillus*. Los autores han mostrado que hay diferentes bacterias que pueden degradar el gluten *in vivo*, pero que los fragmentos proteicos que producen son distintos. Este estudio también ha demostrado que las enzimas derivadas de *P. aeruginosa*, aislada en un paciente celíaco, podían degradar el gluten. Este proceso de digestión ha producido fragmentos de gluten que han estimulado una respuesta inmunitaria inflamatoria en las células aisladas en pacientes afectados por la EC, y que tenían más capacidad de superar la barrera del intestino delgado, lugar donde se da la interacción con las células inmunitarias. Varios péptidos generados por la digestión de *P. aeruginosa* y posteriormente digeridos con lactobacilos, aislados en un individuo sano, y que constituían un elemento principal del microbioma sano, ya no inducían respuestas inmunitarias inflamatorias *in vitro*. Este estudio ha puesto de relieve que los agentes patógenos oportunistas, pero también los comensales, pueden modificar el repertorio y las propiedades inmunitarias de los péptidos del gluten en el intestino, impactando así en la predisposición a la enfermedad [12].

¿SE PUEDEN UTILIZAR MICROORGANISMOS PARA TRATAR O PREVENIR LA ENFERMEDAD CELÍACA?

Un diagnóstico de EC implica evitar de forma estricta y de por vida cualquier alimento que contenga gluten porque una exposición a cantidades, incluso bajas, puede desencadenar toda una variedad de síntomas y una enteropatía en las personas afectadas. El gluten es omnipresente en los alimentos transformados, de



METABOLISMO DEL GLUTEN POR PARTE DE LAS BACTERIAS

- El gluten es muy resistente a la degradación por las enzimas digestivas del huésped en el intestino delgado, debido a su estructura de aminoácidos
- Por ello quedan fragmentos grandes de gluten capaces de inducir respuestas inmunitarias una vez que han atravesado la barrera epitelial en las personas genéticamente predisuestas
- El tracto gastrointestinal contiene bacterias capaces de degradar el gluten, y estas bacterias pueden diferir entre los pacientes afectados por la enfermedad celíaca y los individuos sanos [17]

ahí la dificultad de un cumplimiento estricto y el desarrollo de investigaciones con el objetivo de encontrar tratamientos alternativos o adyuvantes. Dada la función clave de los microorganismos en la regulación de la inmunidad y de la asociación entre EC y alteración de la composición y de la función de la microbiota, se ha puesto a prueba el potencial terapéutico de los diferentes probióticos. Se probó una cepa de *Bifidobacterium longum*, que previamente había demostrado efectos antiinflamatorios *in vitro* [10-13], en niños que seguían un régimen sin gluten en el marco de un estudio controlado frente a placebo a doble ciego. La administración del probiótico

produjo modificaciones inmunitarias, así como concentraciones más bajas de bacterias potencialmente nocivas (*B. fragilis*). Sin embargo, no se observó ninguna modificación de los síntomas en niños que recibieron el probiótico respecto a los que recibieron el placebo [14]. Como el probiótico se administró con la dieta sin gluten, es difícil hacer la distinción entre los efectos inducidos por la restricción alimentaria y los provocados por el probiótico. Otros dos estudios analizaron los efectos de una cepa de *Bifidobacterium infantis*. El primer estudio aleatorizado frente a placebo a doble ciego demostró que los pacientes que recibían el probiótico presentaban una mejora significativa de los síntomas después de 3 semanas, pero no se constató ninguna diferencia en cuanto a la permeabilidad intestinal [15]. Un estudio de seguimiento buscaba determinar si el mismo probiótico podía modular las respuestas inmunitarias innatas, que podrían ser las responsables de la mejora de los síntomas anteriormente observada. La administración de una cepa de *B. infantis* produjo una disminución del número de células de Paneth en el intestino delgado, paralelamente a una disminución de los péptidos antimicrobianos. Estos efectos del probiótico eran independientes de la dieta sin gluten [16]. Teniendo en cuenta el bajo número de pacientes incluidos en estos estudios, a día de hoy no hay ningún elemento que permita recomendar un probiótico en particular para la EC. Además, los probióticos consumidos por los pacientes celíacos deben estar rigurosamente certificados sin gluten, lo que no ocurre con todos los preparados de venta sin receta. Antes de que el paciente lo consuma, debemos comprender mejor los mecanismos de acción, y los elegidos según los análisis complementarios se deben seleccionar según su implicación en las vías de la EC. Por ejemplo, las bacterias que ayudan a la detoxificación del gluten podrían seleccionarse y utilizarse para completar la dieta sin gluten.

Sin embargo, a día de hoy, ninguna de las bacterias examinadas ha mostrado una digestión óptima del gluten *in vitro*. Los estudios realizados se han concentrado en las cepas bacterianas que producen enzimas capaces de degradar el gluten, pero hay especies fúngicas como *Aspergillus niger* que también producen enzimas que degradan el gluten, y es posible que combinaciones racionales de organismos fúngicos y bacterianos pudieran ofrecer un eje interesante de investigación terapéutica sobre la EC.

CONCLUSIÓN

La función de la microbiota intestinal en la EC es evidente en la actualidad. Más allá de las asociaciones clínicas, los sistemas reduccionistas y los modelos animales gnotobióticos han mostrado que microorganismos específicos podían modular etapas clave en la patogenia de la enfermedad celíaca. Para estudiar las interacciones específicas microorganismos-huésped y microorganismos-gluten es necesario utilizar estos sistemas, y para comprender cómo los microorganismos pueden desencadenar la enfermedad se deben realizar estudios clínicos más amplios que impliquen un seguimiento de las personas de riesgo. Esto podría permitir diseñar estrategias preventivas dirigidas a los microorganismos o a tratamientos adyuvantes a una dieta sin gluten.

* desprovistas de microbiota

Referencias

1. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 497-506.
2. Ou G, Hedberg M, Hörstedt P, et al. Proximal small intestinal microbiota and identification of rod-shaped bacteria associated with childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 3058-67.
3. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1933-41.
4. Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut* 2015 ; 64 : 406-17.
5. Sellitto M, Bai G, Serena G, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One* 2012 ; 7 : e33387.
6. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes* 2018 ; 9 : 551-8.
7. Olivares M, Walker AW, Capilla A, et al. Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome* 2018 ; 6 : 36.
8. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Frontiers in Pediatrics* 2018 ; 6 : 350.
9. Sánchez E, Nadal I, Donat E, et al. Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children. *BMC Gastroenterol* 2008 ; 8 : 50.
10. De Palma G, Kamanova J, Cinova J, et al. Modulation of phenotypic and functional maturation of dendritic cells by intestinal bacteria and gliadin: relevance for celiac disease. *J Leukoc Biol* 2012 ; 92 : 1043-54.
11. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, et al. Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *Am J Pathol* 2015 ; 185 : 2969-82.
12. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 670-83.
13. Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. *Bifidobacterium longum* CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. *PLoS One* 2012 ; 7 : e30744.
14. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr* 2014 ; 112 : 30-40.
15. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013 ; 47 : 139-47.
16. Pinto-Sánchez MI, Smecuol EC, Temperano MP, et al. *Bifidobacterium infantis* NLS super strain reduces the expression of α -defensin-5, a marker of innate immunity, in the mucosa of active celiac disease patients. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51 : 814-7.
17. Caminero A, Nistal E, Herrán AR, et al. Differences in gluten metabolism among healthy volunteers, coeliac disease patients and first-degree relatives. *Br J Nutr* 2015 ; 114 : 1157-67.

ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

RESTABLECIMIENTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN ADULTOS CON BUENA SALUD TRAS LA EXPOSICIÓN A UN ANTIBIÓTICO

Comentario al artículo original de Palleja et al. (Nature Microbiol 2018)



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

Para minimizar el impacto de los antibióticos, los microorganismos intestinales tienen e intercambian genes de resistencia a los antibióticos, y este conjunto recibe el nombre de resistoma.

Utilizando un método de secuenciación metagenómica *shotgun*, los autores analizaron la erradicación parcial de la microbiota intestinal y su recuperación en 12 hombres sanos durante un período de 6 meses tras una intervención de 4 días con un cóctel de 3 antibióticos de último recurso: meropenem, gentamicina y vancomicina. Los cambios iniciales consistieron en la proliferación de enterobacterias y otros patobiontes, como *Enterococcus faecalis* y *Fusobacterium nucleatum*, y la desaparición de bacterias del género *Bifidobacterium* así como las productoras de butiratos. La microbiota intestinal de los sujetos estudiados retornó a un estado cercano al inicial en 1,5 meses, aunque 9 especies, que estaban presentes en todos los sujetos antes del tratamiento, permanecieron indetectables en la mayoría de los sujetos después de 180 días. Las especies portadoras de genes de resistencia a β -lactaminas fueron seleccionadas positivamente durante y después de la intervención. La presencia de genes de resistencia a los glicopéptidos o aminoglucósidos aumentó las posibilidades de colonización *de novo*.

Los cambios en la composición de la microbiota inducida por una intervención antibiótica *in vivo* fueron coincidentes con los resultados obtenidos en los ensayos *in vitro*. A pesar de un pequeño pero duradero efecto después de la exposición a los antibióticos, la microbiota intestinal de los adultos jóvenes sanos se recupera tras una intervención antibiótica de amplio espectro a corto plazo, y la presencia de genes de resistencia a los antibióticos modula el proceso de recuperación.

infecciones, de obesidad, de diabetes y de patologías inflamatorias y neurológicas. Se estima que se puede atribuir a los antibióticos un aumento de la esperanza de vida de 2 a 10 años. Sin embargo, la exposición precoz a los antibióticos también ha sido asociada a efectos metabólicos, inflamatorios y neurológicos nocivos, tanto en modelos con animales como en humanos. Cuando las comunidades microbianas se exponen a antibióticos, reaccionan no solo modificando su composición, sino también evolucionando, optimizando y difundiendo los genes de resistencia a los antibióticos (GRA), formando colectivamente el resistoma [2]. La microbiota intestinal humana se considera un reservorio para los GRA, donde sus miembros intercambian estos genes, y propagan así la resistencia [3]. El desarrollo y la difusión de la resistencia microbiana a los antibióticos es un grave problema de salud pública. Solo algunos estudios han estudiado los efectos de antibióticos particulares en los ecosistemas intestinales frente a los resistomas asociados. Varios estudios previos han demostrado que la administración de antibióticos inducía a una disminución de la diversidad y a un aumento de la transferencia de GRA [4, 5]. Sin embargo, aún no se han estudiado los efectos de una combinación de antibióticos sobre la microbiota y la función de los GRA en la persistencia microbiana intestinal. En el presente estudio, 12 hombres con buena salud (de entre 18 y 40 años de edad) recibieron un cóctel de antibióticos de último recurso (vancomicina, gentamicina



Fotografía: Shutterstock

¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESTE TEMA?

La microbiota intestinal humana forma un ecosistema complejo y equilibrado. Las perturbaciones de este ecosistema pueden desempeñar un papel en la aparición de



PUNTOS CLAVE

- La microbiota intestinal de jóvenes adultos con buena salud es recuperable a los cuatro días tras un tratamiento antibiótico de amplio espectro con un restablecimiento en aproximadamente 6 meses de la mayor parte de las comunidades bacterianas.
- La recuperación individual de las especies está modulada por la presencia de GRA.
- Aún está por estudiar el efecto de los tratamientos antibióticos prolongados o repetitivos, particularmente en la población pediátrica.

y meropenem), y los autores estudiaron los efectos sobre la microbiota intestinal utilizando un enfoque por secuenciación *shotgun* sobre muestras fecales extraídas previamente y en cuatro momentos diferentes durante un periodo de seis meses después del tratamiento.

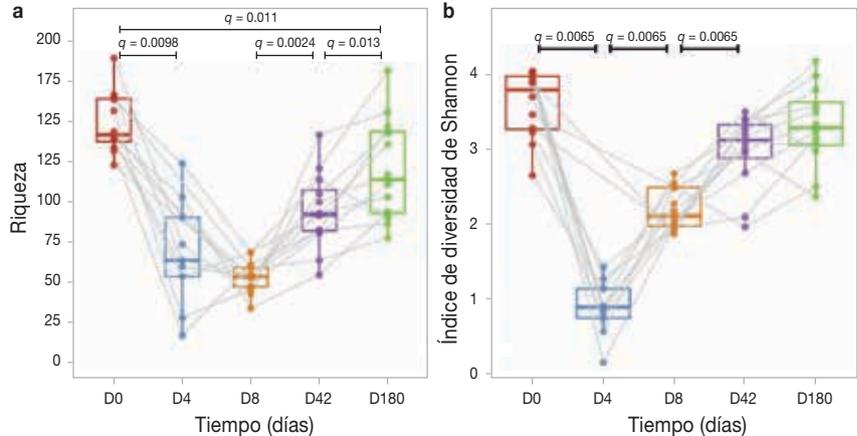
¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS QUE APORTA ESTE ESTUDIO?

En D4, poco después de la intervención, la riqueza y la diversidad de la microbiota se habían reducido considerablemente respecto a D0. Sin embargo, a pesar del muy amplio espectro del tratamiento antibiótico utilizado, seguía habiendo numerosas especies detectables en D4 (Figura 1a). Desde D8, la diversidad (medida por el índice de Shannon) había aumentado considerablemente, sugiriendo que los microorganismos supervivientes habían comenzado a regenerarse (Figura 1b). La diversidad había regresado casi completamente al estado inicial a los 6 meses, pero no así la riqueza, lo que sugería que ciertas cepas habían sido eliminadas de manera definitiva (o por lo menos de forma prolongada).

Entre los cambios precoces observados, había un enriquecimiento de comensales habitualmente subdominantes como *Escherichia coli*, *Veillonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis* y *Fusobacterium nucleatum* y una mayor disminución de bacterias productoras de butirato como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Anaerostipes hadrus*, *Coprococcus* spp. y *Eubacterium* spp. Estas alteraciones

▼ FIGURA 1

La diversidad microbiana intestinal se restablece después de un tratamiento antibiótico de amplio espectro. Riqueza microbiana (a) e índice de diversidad de Shannon (b). Los diagramas de caja representan las medidas de diversidad de los 12 voluntarios (mediana, primer y tercer cuartil). Los valores P ajustados por el FDR están indicados entre las muestras consecutivas (test de Wilcoxon bilateral).



de composición ya no eran significativas a partir de D42.

Los autores investigaron a continuación la función de los GRA en la evolución de la microbiota de los sujetos analizados. En concreto, observaron que las especies metagenómicas portadoras de β -lactamasas tenían posibilidades de supervivencia significativamente más elevadas (OR = 1,64 [1,24-2,17]) en D8. Por otro lado, las especies metagenómicas no detectadas en D0 tenían más posibilidades de colonización *de novo* en un punto posterior si eran portadoras de GRA frente a una de las tres clases utilizadas.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA

Estos resultados demuestran que la microbiota intestinal de jóvenes adultos con buena salud es resistente tras cuatro días de tratamiento antibiótico de amplio espectro, con una recuperación de la mayor parte de las comunidades bacterianas en aproximadamente 6 meses. La recuperación individual de las especies está modulada por la presencia de GRA. Son necesarios otros estudios para evaluar, por un lado, el efecto de perturbaciones repetitivas y/o en periodos más prolongados y, por otro, si estos resultados también son

válidos en niños, que tiene una microbiota y un sistema inmunitario inmaduros. Es posible que la utilización repetitiva de antibióticos durante periodos prolongados seleccione bacterias portadoras de GRA en detrimento de otras bacterias comensales, con efectos prolongados o permanentes sobre la microbiota. En ese sentido, se podrían plantear intervenciones correctivas consistentes en una aportación exógena de microorganismos. Por tanto, los efectos de los antibióticos sobre la microbiota son importantes y su uso debe estar justificado.

CONCLUSIÓN

Los antibióticos de amplio espectro impactan negativamente en la microbiota intestinal de manera inmediata, significativa y duradera para ciertas especies. En los jóvenes adultos con buena salud, la microbiota intestinal es recuperable pero un restablecimiento casi completo necesita alrededor de 6 meses. La capacidad de regeneración de las especies, modulada por la transferencia de GRA, es más favorable a la diversidad que a la riqueza.

Referencias

1. Palleja A, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature Microbiol* 2018 ; 3 : 1255-65.
2. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 175-86.
3. van Schaik W. The human gut resistome. *Phil Trans R Soc* 2015 ; B 370 : 20140087.
4. Rashid MU, et al. Determining the long-term effect of antibiotic administration on the human normal intestinal microbiota using culture and pyrosequencing methods. *Clin Infect Dis* 2015 ; 60 : S77-S84.
5. Zaura E, et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces. *mBio* 2015 ; 6 : e01693-15.

ARTÍCULO COMENTADO

NIÑO

HÁBITOS ALIMENTICIOS DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 12 MESES: ¿QUÉ IMPACTO TIENEN SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL RIESGO DE SOBREPESO?

Comentario al artículo original de Forbes et al. (*JAMA Pediatr* 2018)



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

El objetivo era definir la relación entre las modalidades de alimentación, la microbiota y el sobrepeso en lactantes y niños pequeños. En el estudio participaron 1087 lactantes; la microbiota fecal se analizó en M3-M4 y M12 mediante la secuenciación de 16S rRNA. En M3, los lactantes alimentados exclusivamente con leche maternizada artificial tenían un mayor riesgo de sobrepeso. En M12, los perfiles fueron significativamente diferentes según las prácticas de alimentación en M6: la suplementación con leche maternizada en lactantes parcialmente amamantados se asoció con un perfil similar al de los lactantes no amamantados, a diferencia de la diversificación dietética sin suplementación previa. La lactancia materna podría proteger contra el sobrepeso mediante la modulación de la microbiota; tenga en cuenta que la microbiota difería ligeramente después de una breve exposición a leche maternizada en la sala de maternidad. La alimentación y la suplementación con leche maternizada parecen estar asociadas con el sobrepeso, a diferencia de la utilización de otros alimentos complementarios

¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESTE TEMA?

Desde el nacimiento, hay ciertos factores que influyen en la aparición posterior de una obesidad. La lactancia materna tiene un efecto protector, en parte gracias a un contenido más bajo en proteínas. También se debe tener en cuenta la microbiota intestinal (MI), porque influye en la absorción y en el metabolismo energético. La MI se constituye durante los 2-3 primeros años de vida, y el modo de alimentación del recién nacido (lactancia materna frente a leche maternizada artificial) es uno de los factores principales de modulación de la

MI. En adultos obesos, la diversidad de la MI disminuye y la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* aumenta.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS QUE APORTA ESTE ESTUDIO?

Este estudio se basa en los datos de la cohorte de recién nacidos denominada CHILD (*Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*); se incluyeron 1087 niños de esta cohorte con análisis de la microbiota fecal a los 3-4 meses ($n = 996$), o a los 12 meses ($n = 821$) y a estas 2 edades ($n = 730$). Las madres rellenaron

cuestionarios sobre las formas de alimentación a los 3 y 6 meses, lo que permitió distinguir diferentes grupos en función de la lactancia materna (**Tabla 1**). El índice de parto vaginal era del 74,2%; el 39,8% de las madres tenía sobrepeso u obesidad. El índice de lactancia exclusiva era del 53,8% a los 3 meses y del 17,6% a los 6 meses.

A los 3 meses, la lactancia exclusiva protegía del riesgo de sobrepeso (definido por una relación peso medido/peso esperado para la altura > 85a percentil) a los 12 meses respecto de la toma exclusiva de leche maternizada: un 19,2% frente a un 33,3%, sin efecto significativo del ajuste (**Tabla 1**). A los 6 meses, la toma de leche de maternizada como complemento de la lactancia aumentaba este riesgo de sobrepeso a los 12 meses, lo cual no ocurría en el caso de los alimentos sólidos. Por último, una lactancia prolongada tenía un efecto protector.

Como se esperaba, a los 3-4 meses se encuentra una riqueza y una diversidad de la MI diferentes en función de la alimentación de los lactantes; existe una estructura significativamente diferente de la MI entre los lactantes alimentados con lactancia exclusiva y los grupos de lactantes no amamantados (**Figura 1**). Al aumentar la lactancia exclusiva, los autores encontraron una abundancia relativa aumentada de *Bifidobacteriaceae* y de *Enterobacteriaceae* y una disminución de *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae* y *Ruminococcaceae*.



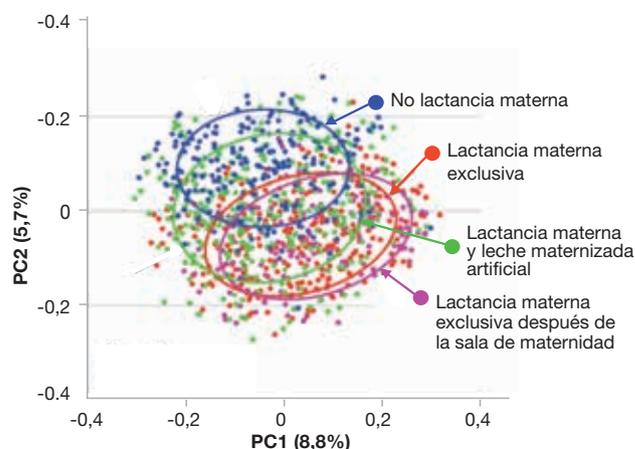
PUNTOS CLAVE

- La lactancia materna protege frente al sobrepeso al año de edad.
- Este efecto está mediado por la constitución de la microbiota intestinal.
- Es necesario realizar estudios para investigar si este efecto persiste a más largo plazo.

► FIGURA 1

Análisis del componente principal de la microbiota intestinal a los 3-4 meses.

$P = 0,01$
Pseudo $F = 10,9$



La MI a los 12 meses era más homogénea, pero seguía habiendo diferencias en función de la forma de alimentación a los 6 meses: la riqueza era mayor en los lactantes que recibían, al menos en parte, leche maternizada; la abundancia relativa de *Actinobacteria* y de *Proteobacteria* era más elevada en el grupo de lactancia exclusiva y más baja en el grupo de no lactancia.

El sobrepeso o el riesgo de sobrepeso a los 12 meses aumentaba si la MI había sido más rica a los 3-4 meses, en concreto en *Lachnospiraceae* con una abundancia relativa media del 5,9% (sobrepeso), del 4,7% (riesgo de sobrepeso) y del 1,9% (peso normal) ($p = 0,01$) (Figura 2).

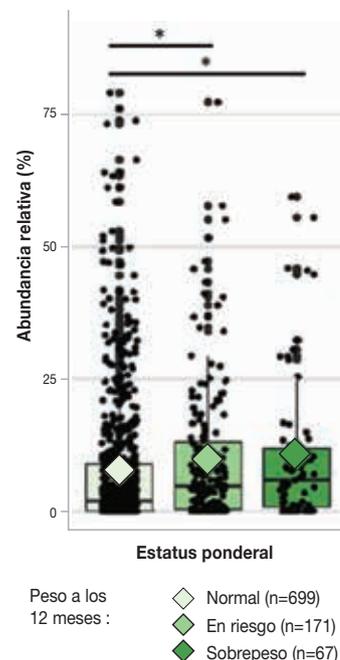
¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio demuestra por un lado el beneficio de la lactancia materna sobre el sobrepeso al año de edad y, por otro lado, que este beneficio está vinculado a una modulación de la MI.

Además, es importante promover una lactancia materna exclusiva desde el nacimiento, limitando la suplementación con leche maternizada artificial durante la maternidad. Por último, este beneficio aumenta con una lactancia materna prolongada. La introducción de alimentos sólidos no tiene impacto negativo mientras que la toma complementaria de leche maternizada para lactantes sí lo tiene.

▼ FIGURA 2

Abundancia relativa de *Lachnospiraceae* a los 3-4 meses en función del peso a los 12 meses.



▼ TABLA 1

Asociación bruta y ajustada entre formas de alimentación de los lactantes y el estado ponderal a los 12 meses

Lactancia materna	Prevalencia del sobrepeso, n (%)	OR bruta (IC 95%) (n = 1020)	OR ajustada (IC 95%) con imputación múltiple de datos incompletos (n = 1087) ^a
Lactancia a los 3 meses			
Ninguna (leche maternizada únicamente)	53/193,3 (33,3)	2,11 (1,39-3,19)	2,02 (1,18-3,45)
Mixta (lactancia y leche maternizada)	84/304(27,6)	1,61 (1,13-2,30)	1,63 (1,09-2,44)
Exclusiva tras el alta de la maternidad	35/171 (20,5)	1,09 (0,68-1,69)	1,13 (0,68-1,89)
Exclusif	74/386 (19,2)	1 (referencia)	1 (referencia)
Lactancia a los 6 meses (n = 1001)			
Ninguna (leche maternizada ± alimentos)	77/249 (30,9)	2,11 (1,33-3,42)	1,59 (0,92-2,74)
Mixta (lactancia y leche maternizada ± alimentos)	81/296 (27,4)	1,77 (1,13-2,85)	1,43 (0,87-2,37)
Mixta sin leche infantil (lactancia y alimentos)	55/279 (19,7)	1,16 (0,71-1,90)	0,96 (0,57-1,64)
Exclusiva (lactancia únicamente)	31/177 (17,5)	1 (referencia)	1 (referencia)
Duración de la lactancia (n = 978)			
< 6 meses ^b	68/219 (31,1)	2,02 (1,39-2,93)	1,64 (1,06-2,52)
6 a < 12 meses	85/309 (27,5)	1,70 (1,21-2,41)	1,47 (0,99-2,18)
≥12 meses	82/450 (18,2)	1 (referencia)	1 (referencia)

OR: oportunidad relativa ajustada ().

^a: Ajustada para IMC materno, tabaquismo, nivel educativo, raza/etnia, cesárea, con perro en el domicilio, sexo del niño, tratamiento con antibióticos por vía oral antes de los 12 meses y lugar de inclusión (Manitoba, Vancouver y Edmonton). - ^b: Se excluyen lactantes que nunca fueron amamantados. Lactancia se refiere a la leche materna, directamente del pecho o con biberón.

CONCLUSIÓN

La lactancia materna, sobre todo prolongada, tiene un efecto protector frente al sobrepeso al año de edad. Incluso aunque se utilicen como suplemento, las leches maternizadas artificiales conllevan un aumento de la riqueza y de la diversidad de la MI a los 3-4 meses, en concreto de *Lachnospiraceae*, y un mayor riesgo de sobrepeso a los 12 meses.

Referencia

1. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, Field CJ, Lefebvre D, Sears MR, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Moraes TJ, Subbarao P, Scott JA, Kozyrskyj A, for the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study Investigators. *JAMA Pediatr* 2018 ; 172 : e181161.



DE VUELTA DEL CONGRESO



¿ESTÁ SUFICIENTEMENTE PERFECCIONADO EL TRASPLANTE FECAL?

Aunque aún no hayamos desvelado todos los secretos y misterios de la microbiota intestinal, el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales mediante la modulación de la microbiota suscita muchas esperanzas. El trasplante de microbiota fecal se perfila como el Santo Grial. ¿Pero lo es realmente? Durante el congreso UE GW 2018 de Viena, se dedicaron numerosas ponencias a este tema.

EL DONANTE IDEAL

Incluso aunque a día de hoy nadie sabe verdaderamente cómo definir con precisión una microbiota intestinal "normal" ("eubiosis"), sabemos que una gran diversidad microbiana y una riqueza genética tienen una importancia capital en el equilibrio huésped-microbiota. El donante ideal debe seleccionarse por consiguiente se-

gún su riqueza bacteriana. Marie Joossen (Lovaina, Bélgica) propuso un marcador para esta característica, y señaló que la presencia de *Blastocystis hominis* estaba correlacionada con una mayor riqueza microbiana [1]. Esta observación –si otros la confirman– podría cambiar nuestra práctica, que consiste actualmente en separar los portadores de esta especie comensal de los donantes potenciales. El enriquecimiento de la microbiota del donante con prebióticos o la utilización de múltiples donantes también podrían (en teoría) garantizar una mayor diversidad inicial de las heces que hay que trasplantar. Este fenómeno también ha sido observado por Karakan *et al.* (Ankara, Turquía), quienes realizaron un estudio abierto en la rectocolitis hemorrágica con una tasa global de respuesta completa del 32%, particularmente influida por una importante diversidad bacteriana en la materia fecal analizada.



Por el prof. **Danny De Looze**
Gastroenterología, Hospital Universitario de Gante, Bélgica



OCTUBRE 2018



VIENA, AUSTRIA

EL NUEVO ORO NEGRO

El respeto estricto de las recomendaciones actuales en materia de selección de donantes de materia fecal obliga a rechazar a la mayoría de los donantes. Terveer *et al.* (Leiden, Países Bajos) informan que solo conviene *in fine* el 3,5% de los donantes potenciales [2]. Las principales razones de rechazo son las siguientes: edad superior a 50 años, IMC elevado y portador de gérmenes no patógenos (*Blastocystis hominis*, *Dientamoeba fragilis*) y de organismos multirresistentes (OMR) [2].

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

La principal indicación del trasplante de microbiota fecal sigue siendo la infección recurrente por *Clostridium difficile*. En una serie retrospectiva de 282 pacientes afectados por una infección por *C. difficile*, Ianiro *et al.* (Roma, Italia) compararon un

tratamiento antibiótico con el trasplante fecal; observaron que el trasplante conllevaba un acortamiento significativo de la duración de hospitalización y una disminución significativa de la mortalidad, en particular causada por septicemia.

Antonio Gasbarrini (Roma, Italia) considera que ha llegado el momento de promover el trasplante de microbiota fecal como tratamiento de primera elección en la infección por *C. difficile*.

AMPLIAR EL ALCANCE DEL TMF

A. Gasbarrini propuso una revisión interesante de las indicaciones prometedoras del trasplante de microbiota fecal. Se ha demostrado que los trasplantes fecales restauran más la microbiota humana que los probióticos tras una disbiosis inducida por antibióticos en humanos. Se ha hecho la misma observación después de una disbiosis inducida por quimioterapia y antibióticos en el marco de un injerto de células madre hematopoyéticas y en pacientes afectados por cirrosis hepática. Los modelos con ratones muestran incluso una restauración de la función inmunitaria y de la integridad intestinal tras un daño intestinal inducido por quimioterapia. Por ello, A. Gasbarrini aboga por una conservación preventiva de las heces en previsión de un trasplante autólogo de microbiota fecal posterior, por ejemplo después de una antibioterapia o de un injerto de médula ósea. Hay que esperar a obtener pruebas in vivo en el marco de estudios clínicos antes de poder aplicar esta estrategia, que perfectamente podría ver la luz en el futuro. Sea como fuere, parece bastante lógico que la recogida de las propias heces del paciente con vistas a un trasplante autólogo posterior sea el camino a seguir.

RECTOCOLITIS HEMORRÁGICA

En tres de cuatro estudios aleatorizados y controlados publicados, el trasplante de microbiota fecal fue superior al placebo en pacientes afectados por rectocolitis hemorrágica (RCH) refractaria [3]. Sin embargo, el porcentaje medio de remisión observado en estos estudios fue solamente del 25 al 30%, y Rainer *et al.* (Graz, Austria) presentaron un estudio con

porcentajes similares de remisión completa, demostrando la ausencia de valor añadido de la administración de heces frescas en estos pacientes. Sin embargo, hasta el momento no existía ningún protocolo estandarizado de trasplante fecal en la RCH. Unos porcentajes de remisión del 30% parecen bajos, pero hay que ver las cosas con perspectiva: es el mismo porcentaje de remisión que se obtiene con biomedicamentos, más costosos y ampliamente utilizados [...]. La importancia de la microbiota cólica en la RCH ha sido demostrada por Herrera-de Guise *et al.* (Barcelona, España), quienes han mostrado que los pacientes en remisión estable prolongada (desde hace más de 5 años) presentan una abundancia de *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii* similar a la observada en los pacientes control sanos. Estos autores también sugieren que deberíamos reflexionar sobre un cambio de paradigma en el tratamiento de la RCH: nuestro objetivo terapéutico quizás ya no debería ser la inmunosupresión, sino la búsqueda de un equilibrio de la microbiota.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El síndrome del intestino irritable (SII) seguramente es la enfermedad para la cual las expectativas de curación por trasplante fecal son más elevadas, tanto por parte de los pacientes como de los profesionales de la salud. Sin embargo, los resultados contradictorios de varios estudios aleatorizados y controlados [4, 5] no apuntan actualmente en la dirección de un uso generalizado de este tratamiento para el SII. La disbiosis intestinal está presente en el SII pero no parece haber una relación de causalidad clara entre estas modificaciones microbianas y los síntomas. Halkjaer *et al.* (Copenhague, Dinamarca) realizaron un estudio aleatorizado y controlado en 52 pacientes adultos; se observó un aumento de la biodiversidad (comparable a la de los donantes) en los pacientes del grupo de tratamiento activo [5]. Desgraciadamente, el grupo placebo obtuvo un resultado significativamente mejor a los 3 y 6 meses que el que recibió cápsulas fecales [5]. En una pequeña población de 16 pacientes afectados por el SII, Holster *et al.* (Orebro, Suecia) no pudieron demostrar la eficacia del tras-

plante fecal frente al placebo. Además, estudiaron la sensibilidad rectal por barostato y no demostraron ninguna diferencia entre los grupos activo y control, por lo que concluyeron que la modificación de la microbiota no contribuye a una hipersensibilidad visceral en el SII.

CÁPSULAS DE BACTERIAS

Ilaniro *et al.* realizaron con éxito un estudio abierto en la infección por *C. difficile* con una suspensión de microbiota sintética (solamente 10 pacientes). Khanna *et al.* (Rochester, Estados Unidos) también demostraron la eficacia de un producto restaurador de la microbiota administrado por vía oral, liofilizado y no congelado (RBX7455) en la prevención de la infección recurrente por *C. difficile* en un estudio abierto de fase I. Estos resultados son prometedores y deben ser confirmados en ensayos aleatorizados a gran escala.



Fotografía: Shutterstock

CONCLUSIÓN

El congreso UE GW 2018 ha permitido aprender más sobre los criterios de selección de los donantes así como sobre las nuevas y prometedoras indicaciones del trasplante fecal que podrían aparecer en los años venideros. A día de hoy, la infección recurrente por *Clostridium difficile* sigue siendo la única indicación validada para este tratamiento, que aún no está lo suficientemente perfeccionado para otras afecciones.

Referencias

1. Tito RY, Chaffron S, Caenepeel C, *et al.* Population-level analysis of *Blastocystis* subtype prevalence and variation in the human gutmicrobiota. *Gut* 2018 [Publication en ligne avant l'impression].
2. Terveer EM. How to establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect* 2017 ; 23 : 924-30.
3. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, *et al.* Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 11:CD012774.
4. 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.
5. Halkjaer 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 ; 67 : 2107-15.

5.º Congreso Internacional de Nutrición

“Microbiota y enfermedades no transmisibles”

9 al 11 de noviembre de 2018
Hammamet - Túnez

DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el prof. **Jaafar Heikel**
*Centro Africano de Investigación
y de Estudios de la Salud, Universidad
Politécnica Mohammed VI, Marruecos*

❖ MICROBIOTA INTESTINAL: RETOS Y DESAFÍOS EN EL MANEJO DE LAS ENFERME- DADES METABÓLICAS



NOVIEMBRE 2018



HAMMAMET, TÚNEZ

Del 9 al 11 de noviembre de 2018 se celebró el 5.º Congreso Internacional de Nutrición en Hammamet (Túnez), organizado por la Asociación Tunecina de Ciencias de la Nutrición. En esta edición se han puesto de relieve las relaciones de la microbiota intestinal con las enfermedades metabólicas como la diabetes y la obesidad.

LA MICROBIOTA: NUEVO ELEMENTO PARA LA COMPRESIÓN DE LAS ENFERMEDEDES METABÓLICAS

Como la mayoría de países africanos, los países del Magreb sufren una triple transición: demográfica, epidemiológica

y nutricional. En 2018, de forma similar a los países desarrollados, se produjeron más muertes por enfermedades no transmisibles (75%) que por enfermedades infecciosas. El sobrepeso, la obesidad, la diabetes o la hipertensión arterial suponen actualmente una problemática de salud pública; su prevalencia sobrepasa el 50%, el 20%, el 10% y el 30% respectivamente. Los enfoques clásicos para su manejo han resultado estar limitados por culpa de numerosos determinantes implicados.

A pesar de que los primeros trabajos sobre la microbiota intestinal se publicaron en los años 60, no ha sido hasta hace una quincena de años que han aparecido nuevos estudios recordando la función

que esta desempeña en el mantenimiento de un estado inflamatorio crónico, en la insulinoresistencia o incluso en materia de obesidad, todo ello a través de diferentes mecanismos [1]. Es posible que fenómenos de endotoxemia metabólica y de translocación bacteriana estén involucrados, y que estos estén causados por el paso de lipopolisacáridos (LPS) a la circulación general.

Ya se trate de diabetes, de obesidad o incluso de síndrome metabólico, la cantidad, la calidad y la diversidad de la microbiota (en particular de los filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*) podrían explicar un proceso en cascada que conduce al aumento de la permeabilidad intestinal (*leaky gut*), la movilización de

las células proinflamatorias y la inducción de transportadores celulares específicos. Incluso es posible que los microorganismos intestinales desempeñen un papel de educador inmunitario con LPS bacterianos, que podrían ser tolerados según los casos. Los trastornos metabólicos, inducidos por un régimen rico en grasas por ejemplo, se podrían evitar mediante la inhibición del receptor al LPS (CD14/Toll-like receptor 4 – TLR-4).

COMUNICACIÓN ENTRE BACTERIAS Y CÉLULAS HUÉSPED: IMPACTO SOBRE EL METABOLISMO

Cuando se someten a un régimen rico en lípidos y pobre en fibras, las bacterias que forman la microbiota intestinal, sufren modificaciones en la superficie (LPS) que inducen reacciones inmunitarias e inflamatorias locales. Este proceso aumenta la permeabilidad intestinal, con translocación de componentes inflamatorios hacia la circulación sanguínea [2]. Algunos estudios recientes destacan la importancia de los lípidos alimenticios en la disbiosis y en la endotoxemia de la microbiota bucal, en primer lugar. De hecho, parece ser que el proceso se inicia a través de una glicoproteína CD36 (relacionada con un aumento de la sensibilidad al sabor a grasa) para luego reforzarse en la microbiota de las papilas gustativas (ricas en estreptococos), creando así un proceso inflamatorio local idéntico al observado en la pared intestinal. Además, la textura, el tipo de grasa –saturada o poliinsaturada–, así como la implicación de las sales biliares se perfilan también como factores que pueden explicar los trastornos metabólicos y el riesgo obesogénico.

El papel de ciertos filos de bacterias como *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*, en la endotoxemia metabólica ha quedado suficientemente demostrado, tanto en estudios en ratones axénicos como en humanos. De hecho, la administración de una dieta hiperlipídica en ratones aumenta la concentración de LPS circulantes, que originan alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad, y el análisis de la microbiota intestinal revela una disminución significativa del número de

Bifidobacterium spp. y de las bacterias intestinales asociadas a los *Bacteroides*. Por otro lado, se ha observado una asociación negativa entre la endotoxemia y el número de bifidobacterias, ya que estas últimas pueden reducir la concentración de LPS y mejorar la función de la barrera intestinal [3-5]; al igual que la integridad de la barrera intestinal, que es crucial para evitar el paso de componentes bacterianos provenientes de la luz intestinal hacia la circulación sanguínea y los tejidos del huésped.

¿QUÉ IMPACTO TIENE EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS?

A día de hoy, el reto reside principalmente en la identificación de bacterias específicas, para ofrecer a los clínicos herramientas de prevención o de manejo de pacientes con riesgo metabólico, o que ya sufran una patología metabólica [6-7]. La restauración del equilibrio del ecosistema intestinal o el reequilibrado de la microbiota son un desafío para los pacientes que presentan una disbiosis intestinal, disbiosis determinada por la epigenética, el entorno, la alimentación, el modo de vida, los antecedentes de tratamiento antibiótico y el estado de salud de la persona.

Así, los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que representan la mayoría de nuestra microbiota intestinal, tienen un impacto en el riesgo de enfermedades metabólicas según su importancia. Además, recientemente se han realizado estudios en laboratorio sobre bacterias específicas asociadas al metabolismo energético y glucídico. Parecen haber demostrado, por ejemplo, que *Akkermansia muciniphila*, incluso pasteurizada, mejora la función de la barrera intestinal y el grosor de la capa de moco, actuando de esta forma sobre la insulinoresistencia y sobre la obesidad. Su sensibilidad al oxígeno sigue siendo un elemento que limita su cultivo actualmente, así como el estudio de su rol en humanos.

Otras bacterias intestinales, como *Faecalibacterium prausnitzii*, desempeñan una función beneficiosa y permiten considerar

estrategias terapéuticas basadas en la utilización de probióticos específicos.

A esto hay que añadir otros elementos como las interacciones entre anfitrión, microbiota y cerebro, donde los conceptos de corteza gustativa, de circuito del placer y de agentes microbianos mediadores de la obesidad adquieren una importancia particular.

Los fracasos relativamente importantes en el manejo de la obesidad podrían encontrar una explicación potencial en el hecho de que los enfoques no integraban una gestión óptima de los estados dinámicos que sufre la microbiota intestinal a lo largo del tiempo.

Así pues, el reto actual consistiría en comprender mejor los factores “microbióticos obesógenos o diabetógenos” para adaptar la posible importancia futura de un plan nutricional pobre en grasas y en carbohidratos, una actividad física adaptada, suplementación en probióticos y prebióticos, y el uso de trasplantes fecales.

Se deben precisar estos roles con una perspectiva de complementariedad entre estos factores y con una lógica de enfoque preventivo, pero también terapéuticamente integrado [8].

Los estudios de cohortes con sujetos suficientes deberían permitir confirmar la importancia determinante de la microbiota intestinal y oral en la génesis de los estados inflamatorios transitorios o crónicos que son el origen de los trastornos metabólicos, y probablemente de otros estados patológicos como cánceres o ciertos trastornos psiquiátricos.



Fotografía: Adobe Stock

Referencias

1. Feng Q, Chen WD, Wang YD. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease. *Front Microbiol* 2018 ; 9 : 51.
2. Cani PD, Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res* 2016 ; 60 : 58-66.
3. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* 2017 ; 68 : 133-144.
4. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374-83.
5. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
6. Harsh IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into “old” diseases. *Med Sci* 2018 ; 6 : 32.
7. Crommen S, Simon MC. Microbial regulation of glucose metabolism and Insulin resistance. *Genes* 2017 ; 9 : pii: E10.
8. Dao MC, Clement K. Gut microbiota and obesity: concepts relevant to clinical care. *Eur J Intern Med* 2018 ; 48 : 18-24.



REVISIÓN DE PRENSA

LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES MODIFICAN EL MICROBIOMA INTESTINAL

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), unos de los medicamentos más frecuentes a pesar de que para cerca de la mitad de las prescripciones hay una utilización sin base científica suficiente, desempeñan una función principal en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal y del reflujo gastroesofágico. Inhiben la secreción ácida de las células parietales gástricas. Una hipoclorhidria inducida por IBP puede aumentar el riesgo de infecciones.

Mishiro *et al.* estudiaron el impacto de la administración diaria de 20 mg de esomeprazol durante 1 mes sobre la microbiota salivar, periodontal y fecal en 10 voluntarios sanos [1]. La microbiota del colon contenía el mayor número de especies. Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria eran los filos más abundantes en las heces, mientras que Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes y Fusobacteria eran los más abundantes en la saliva y el líquido de la bolsa periodontal. El IBP dio lugar a una reducción significativa de la diversidad de la microbiota salivar. Había más *Streptococcus*, que se encuentran principalmente en la parte superior del tracto gastrointestinal, en las heces así como en la saliva y el líquido de bolsa periodontal después del tratamiento [1].

Stark *et al.* realizaron un estudio retrospectivo en 333 353 niños americanos [2]. Las prescripciones de IBP estaban asociadas

a la obesidad. Cada clase de antibióticos adicional aumentaba el riesgo de obesidad, y cada prescripción adicional de 30 días de antiácidos reforzaba su vínculo con la obesidad.

Mailhe *et al.* examinaron la composición de la microbiota intestinal de 6 pacientes que se habían sometido a una gastroscopia y a una colonoscopia [3]. Se extrajeron muestras a nivel del estómago, del duodeno, del íleon y del colon. Se realizaron análisis por culturomica utilizando la espectrometría de masa MALDI-TOF (*matrix assisted laser desorption ionisation-time of flight*) y la secuenciación de la región V3-V4 del ARNr 16S. En total, se observaron 368 especies bacterianas (de entre las cuales 37 nuevas): 110 en el estómago, 106 en el duodeno y 235 en el colon descendente. La parte superior del intestino contenía menos especies anaerobias y una microbiota menos rica que la parte inferior. Tres pacientes estaban en tratamiento crónico con IBP; su pH gástrico y su diversidad bacteriana eran más elevados que en los pacientes que no utilizaban IBP. Unos investigadores de Cleveland estudiaron el impacto de los IBP en la microbiota intestinal [4]. La principal consecuencia del tratamiento por IBP es el aumento del pH gástrico. Este tratamiento puede conducir a una colonización gástrica excesiva por *Streptococcus*, que puede acarrear síntomas dispépticos. El riesgo de proliferación bacteriana del intestino delga-



Por el Prof. Markku Voutilainen
Facultad de medicina de la Universidad de Turku; gastroenterología, Hospital Universitario de Turku, Finlandia

do (PBID) aumenta solo moderadamente durante este tratamiento [4]. Los IBP y los antibióticos aumentan el riesgo de infección por *Clostridium difficile*. El tratamiento por IBP también puede aumentar el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática. Se ha establecido una asociación estadística entre la utilización de IBP y la incidencia de infecciones por *Salmonella* y *Campylobacter*.

Los IBP provocan disbiosis. Los estudios observacionales que muestran asociaciones entre IBP y efectos indeseables no demuestran sistemáticamente una relación de causalidad. Los usuarios de IBP están enfermos más a menudo que quienes no los usan, lo que podría explicar en parte el aumento de efectos indeseables. En cualquier caso, los IBP deben utilizarse únicamente para indicaciones basadas en evidencias científicas, con las dosis mínimas eficaces, y deben dejarse una vez obtenida la respuesta terapéutica.



❖ LA MICROBIOTA INTESTINAL IMPLICADA EN LA PATOGENIA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

La esteatosis hepática no alcohólica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) es la enfermedad hepática más frecuente en los países occidentales, y afecta al 25-30% de la población general. La NAFLD es una simple esteatosis hepática sin inflamación o con una inflamación mínima. Puede empeorar y convertirse en esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que se caracteriza por una esteatosis, una inflamación y una fibrosis. La NASH puede desembocar en una cirrosis, que constituye un factor de riesgo para un carcinoma hepatocelular (CHC). La NAFLD asocia obesidad e insulinoresistencia, dos síntomas que caracterizan el síndrome metabólico.

Puri y Sanyal examinaron el papel del microbioma intestinal en la NAFLD [5]. Un aumento de la masa del tejido adiposo asociado a una activación del sistema inmunitario innato provoca una insulinoresistencia. La alteración de la microbiota y el aumento de la permeabilidad intestinal son el origen de la activación de la respuesta inmunitaria. El microbioma también puede afectar a los órganos extraintestinales por traslocación, señalización neurohumoral a nivel del intestino y por una alteración de los metabolitos y de las sustancias nutricionales absorbidas en el intestino.

Chen y sus colaboradores examinaron el papel de la microbiota intestinal en el metabolismo de los ácidos biliares [6]. La microbiota produce enzimas que, en los intestinos, transforman los ácidos biliares primarios (sintetizados y conjugados en el hígado) en ácidos biliares secundarios. Una disbiosis puede provocar una disminución de la síntesis de ácidos biliares secundarios que a su vez reduce la activación de receptores nucleares como el FXR (*farnesoid X receptor*), el PXR (*pregnane X receptor*), el TGR5 (*Takeda G-protein-coupled bile acid protein 5*) y el receptor

de la vitamina D. Estos receptores desempeñan funciones importantes en la regulación de la energía y es posible que su mal funcionamiento desempeñe un papel en la patogénesis de la NAFLD.

La disbiosis conduce al aumento de la actividad de las hidrolasas biliares, conlleva un aumento de la desconjugación de los ácidos biliares primarios, y está asociada a una perturbación del metabolismo de los lípidos y del colesterol, a un aumento de peso y a una perturbación de la señalización [6].

La microbiota intestinal se modifica en caso de NAFLD, pero no encontramos un perfil uniforme [6]. Ciertas bacterias (*C. leptum* por ejemplo) que transforman los ácidos biliares primarios disminuyen en las heces de los pacientes afectados por NAFLD. Una disminución del FXR aumenta la síntesis de los ácidos biliares primarios, la gluconeogénesis, y la síntesis de los triglicéridos y de las lipoproteínas de muy baja densidad. Por consiguiente, la disminución del FXR y la de la TGR5 podrían estar implicadas en la patogenia de la NAFLD.

La modulación de la microbiota intestinal podría ser una opción terapéutica para la NAFLD. Los probióticos podrían ajustar la totalidad de la reserva de ácidos biliares en lugar de los receptores nucleares individuales [6].

Se ha utilizado una variedad de definiciones, de evaluaciones histológicas, de métodos y diferentes enfoques bioinformáticos en los estudios sobre el microbioma intestinal en la NAFLD. Por consiguiente, es difícil extraer conclusiones generalizables de las modificaciones de la microbiota en la patogenia de la NAFLD [5]. Los mecanismos que vinculan las modificaciones de la microbiota a la patoge-

nia de la NAFLD son una mayor extracción de energía en el intestino y el aumento de la absorción hepática de los ácidos grasos libres, la alteración de la función de la barrera intestinal y la endotoxemia acompañada de una inflamación, la alteración del metabolismo de los ácidos biliares y de la colina.

Loman *et al.* analizaron el impacto del tratamiento por pre- y probióticos en la NAFLD [7]. Identificaron 25 estudios que respondían a los criterios PICOS*: 9 evaluaron tratamientos prebióticos, 11 tratamientos probióticos y 7 tratamientos simbióticos. Estos tratamientos redujeron significativamente el índice de masa corporal (IMC), las transaminasas hepáticas y la γ -glutamyl-transferasa, así como los índices de colesterol y de triglicéridos. El efecto de los pro y prebióticos fue similar en el IMC, las enzimas hepáticas y el colesterol de alta densidad. Las principales debilidades de estos estudios eran la falta de análisis sobre la microbiota intestinal, la heterogeneidad de los tratamientos y su corta duración. Sin embargo, el presente metanálisis era el primero en referir modificaciones simultáneas inducidas por un tratamiento modulador de la microbiota en el peso, el metabolismo de los lípidos y la inflamación en la NAFLD.



* Criterios de inclusión y de exclusión de los estudios: Pacientes - Intervención - Comparación - Resultados (criterios de evaluación) - Esquema de estudio

Referencias

1. Mishiro T, Oka T, Kuroki Y, *et al.* Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 33 : 1059-66.
2. Stark CM, Susi A, Emerick J, Nyland CM. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut* 2019 ; 68 : 62-9.
3. Mailhe M, Ribaconi D, Vitton V, *et al.* Repertoire of the gut microbiota from stomach to colon using culturomics and next-generation sequencing. *BMC Microbiol* 2018 ; 18 : 157.
4. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton pump inhibitors: risks and rewards and emerging consequences to the gut microbiome. *Nutr Clin Pract* 2018 ; 33 : 614-24.
5. Puri P, Sanyal AJ. The intestinal microbiome in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2018 ; 22 : 121-32.
6. Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem* 2018.
7. Loman BR, Hernández-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Nutr Rev* 2018 ; 76 : 822-39.

JORNADA MARROQUÍ DE LA MICROBIOTA

En colaboración con la AMECHO (Asociación Marroquí de Ecografistas), Biocodex Marruecos organizó el domingo 11 de noviembre de 2018 la “Primera Jornada Marroquí de la Microbiota”.

Esta jornada, que se celebró en la Facultad de Medicina y Farmacia de Casablanca, contó con alrededor de 300 médicos generalistas llegados de varias ciudades del reino, para asistir a las presentaciones preparadas por oradores de distintas especialidades.



Por Moulay Skali
Director comercial de Biocodex Marruecos



Los ponentes que asistieron son personalidades reconocidas en el ámbito internacional por su experiencia y conocimientos en la materia:

- Prof. Jaâfar HEIKEL (Centro Africano de Investigación y de Estudios de Salud, Universidad Politécnica Mohammed VI, Marruecos)
- Dr. Alexis MOSCA (Hospital Robert-Debré, Unidad de gastropediatria. AP-HP [Asistencia Pública-Hospitales de París], Francia)
- Prof. Philippe MARTEAU (Hospital Saint-Antoine, Unidad de gastroenterología-hepatología. AP-HP, Francia)
- Prof. Jean-Marc SABATE (Hospital Avicenne, Unidad de gastroenterología-hepatología. AP-HP, Francia)
- Dr. Philippe NUSS (Hospital Saint-Antoine, Unidad de Psiquiatría. AP-HP, Francia)

Las diferentes intervenciones abordaron varios aspectos relacionados con la microbiota:

- los datos epidemiológicos en Marruecos sobre las enfermedades no transmisibles;
- el impacto de los antibióticos sobre la microbiota intestinal del niño y sus consecuencias a corto y largo plazo;
- la relación entre disbiosis intestinal y patologías hepatogástricas del adulto;
- la implicación de la microbiota intestinal y la función de los probióticos en el manejo del síndrome del intestino irritable;
- la función del eje intestino-cerebro en las patologías neurológicas.

El evento se desarrolló de manera dinámica e interactiva: tras las presentaciones sucesivas, el público y los ponentes mantuvieron un largo intercambio de puntos de vista. El objetivo era permitir a los profesionales sanitarios acceder a conocimientos científicos útiles y plantear respuestas concretas a situaciones clínicas reales.

Ante el éxito de la jornada, esta iniciativa inédita podría repetirse en 2019 en otras ciudades de Marruecos para llegar a otros médicos y asociaciones. Esta acción está en concordancia con la misión que Biocodex desea llevar a cabo desde hace algunos años, en concreto gracias a la creación del Biocodex Microbiota Institute y de la Biocodex Microbiota Foundation.

CONVOCATORIA DE PROYECTOS

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

La convocatoria internacional de proyectos para 2019 se cerró el pasado 30 de noviembre 2018. Se recibieron 35 candidaturas de 19 nacionalidades diferentes, en torno a la temática *Gut microbiota and drug metabolism* (microbiota intestinal y metabolismo de los fármacos). En abril se comunicará el nombre del proyecto ganador, que recibirá una beca de 200 000 €. UYa se ha programado una nueva edición para 2020, para la cual el Comité Científico Internacional es el encargado de definir la temática.

Las convocatorias de proyectos nacionales de 2018 realizadas en Canadá, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Marruecos, México, Rusia, Turquía y Ucrania están todas cerradas, y ya se han elegido los ganadores. En 2019 se repetirán estas convocatorias.

• Visite www.biocodexmicrobiotafoundation.com para obtener más información.



LOS “PRO” DE LA RED

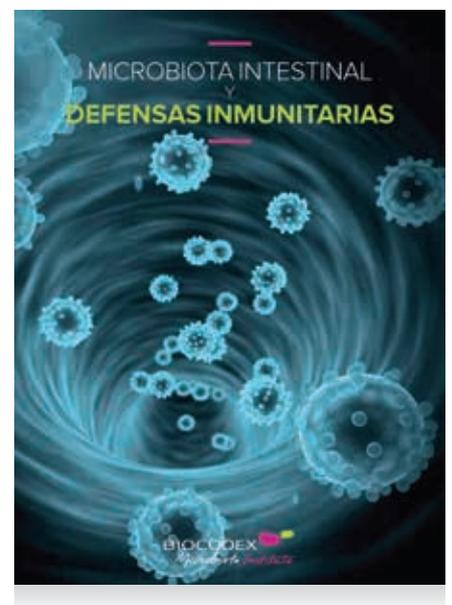
BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

El sitio web del Instituto pone a disposición de los profesionales sanitarios un nuevo dossier temático: microbiota intestinal y defensas inmunitarias. Este dossier, especialmente bien documentado, recoge los últimos avances sobre la relación entre la flora intestinal y las defensas inmunitarias. Asimismo, arroja nueva luz sobre el estado de los conocimientos y de las perspectivas en torno a 3 grandes ejes: la implicación de la microbiota en el desarrollo del sistema inmunitario, su función en las patologías con importantes componentes inmunitario e inflamatorio (diabetes de tipo 1, EIIC entre otras), y las aportaciones de la modulación de las bacterias intestinales comensales en la prevención de infecciones.

En la sección del sitio web abierta al público general, también se ofrece un dossier dedicado a las gastroenteritis y a otras diarreas infecciosas. ¿Se puede actuar sobre la microbiota en caso de diarrea? ¿Quiénes son los culpables de maltratar a nuestra flora? El objetivo de este dossier es proporcionar algunas respuestas.



Y una novedad a destacar: el botón “saber más” permite profundizar en los contenidos y facilita la navegación por todas las secciones del sitio web.



Finalmente, la última newsletter ya está disponible en el sitio web. ¡No dude en suscribirse!

• Visite www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro para obtener más información.

Editores:**Dr. Maxime Prost***Director de asuntos médicos Francia***Camille Aubry, PhD***Responsable de asuntos médicos internacionales***Equipo editorial:****Perrine Hugon, PhD***Responsable de la comunicación científica***Anne Perette-Ficaja***Editor en jefe
Biocodex Microbiota Institute***Síntesis:****Prof. Elena F. Verdu***Farncombe Family Digestive Health
Research Institute, Universidad McMaster,
Hamilton, Canadá***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:****Prof. Danny De Looze***Gastroenterología, Hospital Universitario
de Gante, Bélgica***Prof. Jaafar Heikel***Centro Africano de Investigación
y de Estudios de la Salud, Universidad
Politécnica Mohammed VI, Marruecos***Revisión de prensa:****Prof. Markku Voutilainen***Centro Africano de Investigación
y de Estudios de la Salud, Universidad
Politécnica Mohammed VI, Marruecos***Realizado por:****Editore:***John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge - Francia
www.jle.com***Diseño gráfico:***Agence Wellcom***Realización:***Scriptoria-crea***Créditos fotográficos:***Foto de portada:
Pseudomonas aeruginosa,
Shutterstock 307351808*