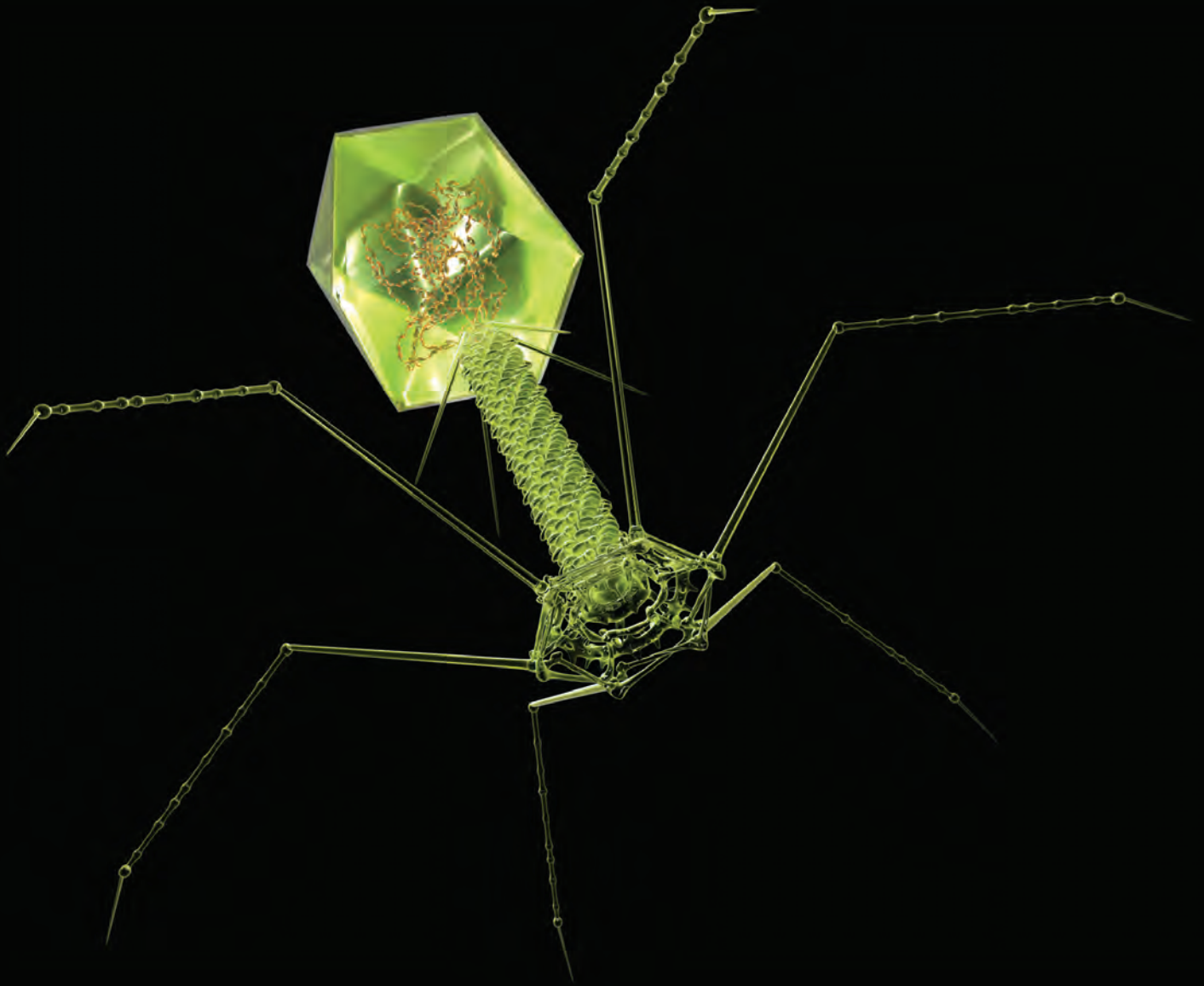


MICROBIOTA

10 ❖ BIOCODEX NEWSLETTER | JULIO 2020



ÍNDICE



SÍNTESIS

—
OMICROBIOTA INTESTINAL
Y CLOSTRIDIUM DIFFICILE

4

ARTÍCULO COMENTADO

—
ADULTO
NIÑO

8



**GUT MICROBIOTA
FOR HEALTH**
World Summit 2020



DE VUELTA DEL CONGRESO

—
CUMBRE MUNDIAL SOBRE
MICROBIOTA INTESTINAL
PARA LA SALUD 2020

12

REVISIÓN DE PRENSA

16



ACTUALIDADES

—
CONVOCATORIA
DE PROYECTOS

19

EDITORIAL



Dr. Maxime Prost
Director de Asuntos Médicos
de Francia



Camille Aubry, PhD
Responsable de Asuntos Médicos
Internacionales

“ ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO, SE SUELE ALUDIR A LA TOMA DE ANTIBIÓTICOS QUE DEBILITA LA MICROBIOTA, PERO YA NO ES EL ÚNICO FACTOR ”

Estimados lectores: *Clostridium difficile*, aislada por primera vez en 1935 por Hall y O'Toole en las heces de un bebé lactante en buena salud y recientemente rebautizada como “*Clostridioides difficile*”, es una bacteria comensal del intestino que se encuentra en el 5 % de los adultos y entre el 15 y el 70 % de los niños. Su nombre de especie, *difficile*, refleja las dificultades a las que se enfrentaron sus descubridores para aislarla y hacerla crecer en un medio de cultivo. Su reclasificación como *Clostridioides* hace unos años no fue menos compleja. El género *Clostridium* fue propuesto en 1880 por Prazmowski, basándose en la especie tipo *Clostridium butyricum*, y se convirtió en un “almacén” de un gran número de bacterias grampositivas anaeróbicas, con forma de bastón y esporulantes. La evolución de las tecnologías de secuenciación ha permitido redefinir la filogenia del género *Clostridium*, poniendo de manifiesto una diversidad filogenética muy amplia, además de la necesidad de crear otros nuevos géneros. La denominación *C. difficile*, o *C. diff.* se utiliza en todo el mundo, y un cambio radical de nombre habría tenido consecuencias en todos los niveles. Una modificación en los hospitales (nombres de las pruebas y de los resultados, códigos para las farmacias, materiales epidemiológicos, manuales de formación), en las organizaciones de salud nacionales e internacionales (sitios web, bibliografía y documentos oficiales) pero también en la industria farmacéutica y biotecnológica, habría supuesto un coste global muy elevado. Ese es el motivo por el que se ha conservado la letra “C” como primera letra del nuevo nombre de la familia *Clostridioides*, que significa literalmente organismo similar a *Clostridium*.

La responsabilidad de *C. difficile* en las colitis pseudomembranosas se demostró en 1978. Hacia finales del siglo XX aumentó claramente la incidencia de las infecciones por *C. difficile*, lo que las situó como principales responsables de las infecciones nosocomiales en todos los servicios de los hospitales, convirtiéndose así en una amenaza urgente que había que tratar según los CDC. Entre los factores de riesgo, se suele mencionar a la toma de antibióticos, que debilita la microbiota, pero ya no es el único factor: un estudio de 2018 (comentado en nuestra newsletter *Microbiota* de octubre de 2018) demostró la posible influencia de la trehalosa, un aditivo alimenticio muy utilizado, en la virulencia de ciertas líneas epidémicas de *C. difficile*. De hecho, parece que algunas de estas cepas únicamente son capaces de utilizar este azúcar, en baja cantidad, como fuente exclusiva de carbono para su metabolismo, favoreciendo su aparición y contribuyendo a su virulencia.

En este número, el profesor Ianiro menciona la importancia de la microbiota intestinal, tanto en la psicopatología como en el abordaje de la infección por *C. Difficile*: algunos factores de riesgo (antibióticos de amplio espectro, inhibidores de la bomba de protones) se asocian a una disbiosis, y la modulación de la microbiota (probióticos, trasplante fecal) constituye actualmente una de las posibles opciones para prevenir o tratar esta infección.

Que disfrute de la lectura.



SÍNTESIS

MICROBIOTA INTESTINAL Y CLOSTRIDIUM DIFFICILE

En los últimos años, la infección por *C. difficile* (ICD) se ha convertido en una carga clínica y socioeconómica en todo el mundo, debido al aumento de su morbilidad, gravedad, mortalidad y del riesgo de reaparición. La microbiota intestinal tiene una implicación considerable en la ICD por varios motivos. En primer lugar, la mayoría de factores de riesgo asociados con el desarrollo de una ICD, especialmente el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, o de inhibidores de la bomba de protones, se relacionan con un desequilibrio de la microbiota intestinal. Es más, varios moduladores específicos de la microbiota influyen en la prevención (probióticos específicos) o tratamiento (trasplante de la microbiota fecal) de la ICD. En este artículo, revisaremos la epidemiología, los factores de riesgo y los tratamientos aprobados frente a la ICD, desde una perspectiva centrada en la microbiota.



Por el Prof. Gianluca Ianiro
Centro de Enfermedades Digestivas,
Fondazione Policlinico "A. Gemelli"
IRCCS, Roma, Italia

Clostridioides difficile (*C. difficile*, antiguamente *Clostridium difficile*) es una bacteria anaerobia estricta, grampositiva y formadora de esporas. Las esporas permiten a *C. difficile* resistir en el entorno y propagarse desde personas infectadas. Ciertas circunstancias específicas (como la disbiosis causada por antibióticos) favorecen la germinación de las esporas en el intestino grueso, donde toman una forma vegetativa que conduce a una infección clínica (infección por *Clostridium difficile* [ICD]). En la fase de infección, *C. difficile* produce dos toxinas, la enterotoxina A y la citotoxina B, que dañan a los colonocitos y desencadenan la respuesta inflamatoria, desembocando en una variedad de cuadros clínicos, desde una colitis de intensidad leve a una colitis pseudomembranosa o un megacolon tóxico [1].

En los últimos años, la ICD se ha convertido en una carga sanitaria y económica considerable en la mayoría de países. Unos estudios realizados en Estados Unidos declaran una incidencia de casi

453 000 casos y de casi 29 000 fallecimientos relacionados por ICD en 2011, mientras que la incidencia en Europa es de 124 000 casos/año, con alrededor de 3 700 muertes/año. El aumento de la morbilidad, de la duración de la hospitalización y de la mortalidad, contribuye al considerable coste económico de la ICD, que representó casi 5000 millones de dólares en EE. UU. y unos 3700 millones en Europa en 2013 [2, 3]. Estas cifras demuestran que la incidencia de ICD ha crecido en todo el mundo, por varios motivos. En primer lugar, el consumo mayor de antibióticos, que son un conocido factor de riesgo en la aparición de la ICD. Es más, la propagación de ribotipos específicos (principalmente el ribotipo virulento 027, pero también el 017 en Asia, el 018 en Italia, el 17 621 en los países de Europa del Este y el 24 422 en Oceanía) ha permitido la aparición de casos agrupados de ICD. Además, se ha producido un aumento en el número de diagnósticos, debido al desarrollo de pruebas diagnósticas ultrasensibles (como la PCR), y a una mayor sensibilización entre

los profesionales sanitarios. En términos generales, la principal causa del aumento global en la incidencia de ICD parece ser una mayor tasa de recidivas. Entre 2001 y 2012, la incidencia anual de recidivas de ICD aumentó casi un 189 %, mientras que el incremento en la incidencia global de ICD en el mismo periodo de tiempo fue casi del 43 % [2]. Dado que es menos probable curar una infección recurrente con antibióticos que un primer episodio, también se asocia a un aumento de la duración de hospitalización, de la morbilidad y de la mortalidad.

A pesar del mayor número de diagnósticos de ICD, aún hay muchos diagnósticos incorrectos/infradiagnósticos, como se observó en el estudio EUCLID.

Este hallazgo sugiere que hay un número considerable de pacientes con ICD aún sin diagnosticar, con lo que aumenta el riesgo de difusión de la enfermedad.



La ICD es la principal causa de diarrea infecciosa asociada a los cuidados, pero datos recientes sugieren que su difusión en ámbitos extrahospitalarios es cada vez mayor. Hasta la fecha, un 25-35 % de los casos de ICD se producen en el ámbito extrahospitalario, probablemente a través de diversas vías de transmisión fecal-oral (por ejemplo, zoonosis y comida).

Las ICD hospitalarias y extrahospitalarias parecen diferenciarse por varias características. En primer lugar, es más probable que los pacientes hospitalarios presenten un cuadro clínico grave, mientras que los pacientes extrahospitalarios pueden ser incluso portadores asintomáticos, lo que aumenta el riesgo de propagación de ICD. Además, se sabe que la ICD extrahospitalaria se propaga entre pacientes sin factores estándar de riesgo.

FACTORES DE RIESGO DE UNA INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE*

Aunque aún no se han dilucidado los mecanismos patógenos exactos de las ICD, con el tiempo se han identificado varios factores de riesgo [4]. Conocerlos es importante, ya que el control de los factores

de riesgo modificables es una medida de prevención contra las ICD. Los factores de riesgo más relevantes son la edad, el consumo de antibióticos o los inhibidores de la bomba de protones, entre otros (Figura 1).

ANTIBIÓTICOS

Aunque los antibióticos siguen siendo moléculas esenciales en el arsenal terapéutico, también hay que tener en cuenta sus efectos indeseables sobre la microbiota intestinal, ya que existe un considerable conjunto de datos que respalda la asociación entre su consumo y muchas enfermedades producidas por la disbiosis, como la ICD [5].



El consumo de antibióticos sistémicos es el factor de riesgo modificable más relevante en relación a las ICD. La microbiota intestinal puede ser determinante en el éxito o fracaso de la colonización del intestino grueso por *C. difficile*, mediante vías de acceso directas e indirectas. En principio, el desequilibrio de la microbiota intestinal causado por antibióticos de amplio espectro puede acarrear varias consecuencias que desemboquen en una ICD.

En primer lugar, los antibióticos destruyen las bacterias comensales que pueden tener una acción directa contra *C. difficile* (secretando un cierto número de bacterio-

cinas), además de competir con el patógeno por los nutrientes (por ejemplo, el ácido siálico y el succinato). No solo eso, sino que las bacterias comensales también desempeñan una función protectora indirecta mediante la regulación de los ácidos biliares.

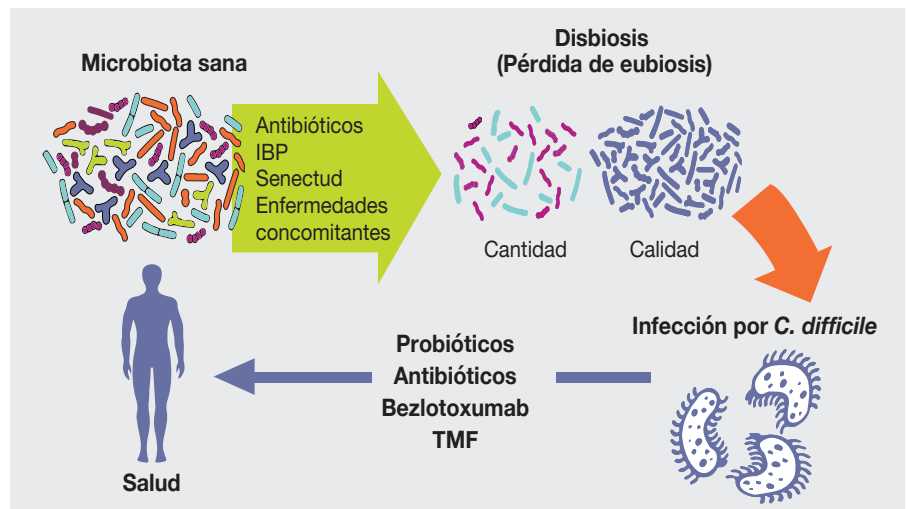
Recientemente, se ha asociado *Clostridium scindens* a la resistencia a la colonización por *C. difficile*. Esta bacteria tiene un operón inducible por los ácidos biliares que también es capaz de codificar enzimas deshidroxilantes que convierten los ácidos biliares primarios en ácidos biliares secundarios. Los ácidos biliares primarios promueven la germinación de esporas de *C. difficile*, mientras que los ácidos biliares secundarios son capaces de inhibir este proceso [6].

En consecuencia, los pacientes con ICD recurrente tienen un perfil microbiano desequilibrado, con una mayor abundancia relativa de familias bacterianas nocivas como *Enterobacteriaceae* y *Veillonellaceae* y una menor abundancia relativa de familias favorables, como *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae* y *Lachnospiraceae*.

Un cierto número de revisiones sistemáticas, solas o con metaanálisis, han evaluado la relevancia de distintas clases de antibióticos en la aparición de ICD. En el primer metaanálisis (1998), el empleo de antibióticos se asociaba con una multiplicación por 6 del riesgo de contraer ICD, y el riesgo mayor era debido a fluoroquinolonas, clindamicina y cefalosporinas. Es más, se observó que el consumo de antibióticos era un factor predictivo independiente de la recurrencia de ICD (riesgo relativo, *odds ratios* (OR) 1,76). Uno de

▼ FIGURA 1

Antibióticos y riesgo de infección por *C. difficile*



▼ TABLA 1

Antibióticos que predisponen a una ICD

Frecuentemente	Poco frecuentemente	Raramente
Ampicilina y amoxicilina Cefalosporinas Clindamicina	Tetraciclinas Sulfonamidas Eritromicina Cloranfenicol Trimetoprim Quinolonas	Aminósidos administrados por vía parenteral Bacitracina Metronidazol Vancomicina

los factores clave para prevenir ICD es la promoción de un uso racional de los antibióticos, por lo que es de vital importancia conocer el riesgo de ICD asociado a distintas clases de antibióticos (Tabla 1).

El empleo de los siguientes antibióticos se asocia a un riesgo duplicado de ICD en pacientes hospitalizados: clindamicina, cefalosporinas, carbapenémicos, fluoroquinolonas, trimetoprim, sulfonamidas. En un entorno extrahospitalario, respectivamente, se observó que los antibióticos presentaban distintos niveles de riesgo de aparición o recaída de ICD, como: clindamicina (aumento del riesgo de 8 a 20 veces), cefalosporinas y fluoroquinolonas (aumento de 3 a 5 veces), macrólidos (aumento de 2 a 3 veces) [5].

INHIBICIÓN DEL ÁCIDO GÁSTRICO

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se emplean en buena medida en todo el mundo para varios trastornos digestivos altos, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la hernia de hiato, la gastritis, la infección por *H. pylori* (con un tratamiento de erradicación con antibióticos) o úlcera gastroduodenal.

En general, los IBP se consideran medicamentos seguros. Sin embargo, un numeroso datos demuestran que el empleo de IBP se asocia significativamente con la aparición de ICD.

En principio, los IBP pueden aumentar el riesgo de colonización por *C. difficile* a través de varias vías de acceso, como una reducción de la producción de ácido que puede conducir a una proliferación bacteriana en el intestino delgado y una disbiosis, así como un aumento de las sales biliares que puede favorecer la germinación

de esporas de *C. difficile*. Por último, no hay pruebas claras de que el aumento del pH gástrico ofrezca un entorno más seguro para las esporas [6].

Las pruebas clínicas de una asociación significativa entre IBP e ICD provienen de varias revisiones sistemáticas y metaanálisis, con oportunidades relativas que van desde 1,26 hasta 2,34, según estos informes (y desde 3 hasta 67, en función de los metaanálisis).

La mayor parte de las pruebas son heterogéneas y provienen de cohortes observacionales, por lo que factores de confusión, como otros fármacos utilizados o enfermedades concomitantes, podrían alterar la calidad de estas observaciones. Sin embargo, la asociación entre IBP e ICD siguió siendo significativa incluso después de la estratificación según el empleo de antibióticos, tanto en estudios de cohortes como estudios caso-control.

Se observó que la función nociva de los IBP era más fuerte en caso de ICD extrahospitalarias, lo que sugiere que se produce una utilización excesiva crónica en ambientes extrahospitalarios, más que en hospitales.

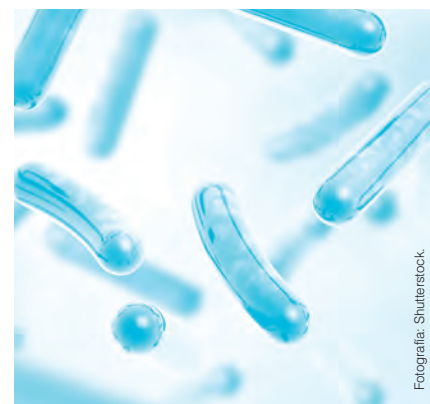
En concreto, varias metaanálisis (de 3 a 16 estudios) han asociado los IBP no solo con las ICD en general, sino también con las ICD recurrentes, con oportunidades relativas que van desde 1,52 hasta 2,51, aunque las definiciones de recurrencia variaban significativamente entre los estudios.

EDAD

La edad es uno de los factores de riesgo de primoinfección por *C. difficile* y de ICD recurrente más conocidos.

Hay pruebas que demuestran que las tasas de ICD son mucho más elevadas en adultos mayores de 65 años que en la población más joven. En un metaanálisis de 33 estudios, una edad superior a los 65 años se identificaba con un factor predictivo independiente de recidiva de ICD (riesgo relativo 1,63).

Sin embargo, la edad es un factor de confusión, puesto que el consumo de distintos medicamentos que favorecen las ICD, como los antibióticos o los IBP, es más habitual en las personas de mayor edad. Cada vez hay más pruebas que sugieren que la microbiota de los pacientes ancianos es menos sana (en términos de diversidad microbiana reducida y aumento de especies oportunistas) de lo normal, lo que respalda de nuevo la función de un desequilibrio de la microbiota en la ICD [7].



Fotografía: Shutterstock

OTRAS ALTERACIONES

La asociación entre ICD y enfermedades concomitantes también se ha explorado de manera sistemática. En una revisión sistemática, se observó un riesgo de ICD significativamente mayor en las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (OR 3,72), la insuficiencia renal (OR 2,64), las neoplasias hemáticas (OR 1,75) y la diabetes (OR 1,15). Esto era especialmente así en las ICD extrahospitalarias [7].

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ICD

TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LA ICD

Tradicionalmente, el metronidazol y la vancomicina han sido las opciones terapéuticas más habituales para tratar la ICD, utilizados ambos como opciones de primera línea, mientras que para tratar las recaídas solo se recomendaba la vancomicina, con una pauta decreciente o intermitente [8].

Sin embargo, en los últimos años, la ICD se ha hecho más complicada de tratar. En concreto, se ha observado que el metronidazol obtenía menores tasas de curación que la vancomicina, de modo que se ha dado preferencia a la vancomicina frente al metronidazol también en caso de primoinfección. Sin embargo, la vancomicina también está perdiendo su eficacia, y las tasas de recurrencia de la enfermedad han aumentado. Es más, han aparecido cepas hipervirulentas de *C. difficile*, específicamente el ribotipo 027, que es menos sensible al tratamiento antibiótico estándar y se asocia con cuadros clínicos más graves [8].

En los últimos años, la fidaxomicina, un antibiótico de espectro reducido, ha resultado ser superior a la vancomicina para tratar las recurrencias de ICD. Sin embargo, su elevado coste y los pruebas recientes sobre su inferioridad en relación con el trasplante de microbiota fecal (TMF) para tratar la ICD recurrente, son limitaciones posibles para un uso a gran escala [9].

MODULADORES TERAPÉUTICOS DE LA MICROBIOTA: PROBIÓTICOS Y TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Generalmente, los probióticos se consideran como una opción fiable para restablecer una microbiota intestinal sana después de una disbiosis, provocada por ejemplo por un tratamiento antibiótico. En conjunto, se sabe que algunos probióticos son efectivos para tratar la diarrea posantibiótica (AAD), que es un efecto adverso frecuente en los tratamientos antibióticos [10-12]. En un metaanálisis de 21 ensayos aleatorizados, *Saccharomyces boulardii* disminuyó significativamente el riesgo de AAD (cociente de riesgos: 0,47) [11].

Como la ICD es básicamente un subgrupo de AAD, se investigó la eficacia de los probióticos para prevenir la ICD. Recientemente, una revisión Cochrane ha demostrado en un metaanálisis de 23 ensayos, que los probióticos son inocuos además de eficaces para prevenir la ICD [13]. Sin embargo, solo han demostrado ser efica-

ces para prevenir una primoinfección por *C. difficile* los probióticos específicos, como *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus casei*, una mezcla de *L. acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*, y una mezcla de *L. acidophilus*, *L. casei* y *L. rhamnosus*, después de antibioticoterapias. En concreto, *S. boulardii* era eficaz para prevenir ICD en una cohorte de pacientes mayores hospitalizados, con el consiguiente ahorro económico. De hecho, un estudio canadiense demostró que el consumo de probióticos preventivos podía ahorrar 518 \$ por paciente en comparación con la asistencia habitual, y reducir el riesgo de ICD [11]. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios para confirmar la función de los probióticos específicos en la prevención de la ICD.



El TMF consiste en la introducción de heces de donantes sanos en el intestino de un paciente receptor para curar los trastornos relacionados con la disbiosis. Hasta la fecha, numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado que el TMF es altamente eficaz para curar la ICD recurrente (hasta el 90% de tasas de curación).

A partir de esta extraordinaria evidencia, las sociedades científicas han incluido el TMF como opción terapéutica para la ICD recurrente [14, 15]. El TMF es conocido por aumentar la supervivencia general y disminuir el tiempo de hospitalización en pacientes con ICD recurrente [16]. Aunque el TMF se ha ido estandarizando a lo largo de los años, aún está infrutilizado. Los futuros enfoques basados en la microbiota que garantizarán una amplia difusión del TMF incluyen un TMF en cápsulas y medicamentos a base de microbiota.



Fotografía: Shutterstock

CONCLUSIÓN

La ICD es una enfermedad grave que aparece principalmente en pacientes con varios factores de riesgo, la mayoría asociados con un desequilibrio de la microbiota intestinal, como el abuso de antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones y una edad avanzada. Además, desde una perspectiva microbiológica, el perfil microbiano de pacientes con ICD se caracteriza por un profundo desequilibrio de la microbiota intestinal. Los moduladores terapéuticos de la microbiota han demostrado ser eficaces para prevenir (probióticos específicos, algunas cepas de *Lactobacillus* y *S. boulardii*) o curar (TMF) las ICD recurrentes, allanando el camino a un enfoque basado en la microbiota para el abordaje de esta afección.

Referencias

1. Query B, Galperine T, Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. *BMJ* 2019; 366: 14609. • 2. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, et al. Increasing incidence of multiply recurrent Clostridium difficile infection in the United States. A cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167: 152-8. • 3. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol* 2014; 22: 406-16. • 4. De Roo AC, Regenbogen SE. Clostridium difficile Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg* 2020; 33: 49-57. • 5. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016; 65: 1906-15. • 6. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 609-20. • 7. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: 987-94. • 8. Furuya-Kanamori L, Stone JC, et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 132-41. • 9. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 1324-32. • 10. Ianiro G, Murri R, Sciumè GD, et al. Incidence of bloodstream infections, length of hospital stay, and survival in patients with recurrent clostridioides difficile infection treated with fecal microbiota transplantation or antibiotics: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2019; 171: 695-702. • 11. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2019; 68: 2111-21. • 12. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-80. • 13. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD004827. • 14. Carstensen JW, Chehri M, Schønning K, et al. Use of prophylactic Saccharomyces boulardii to prevent Clostridium difficile infection in hospitalized patients: a controlled prospective intervention study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 1431-9. • 15. McFarland LV. Probiotics for the primary and secondary prevention of c. difficile infections: a meta-analysis and systematic review. *Antibiotics* 2015; 4: 160-78. • 16. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 793-801.



Fotografía: Shutterstock

ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

LA DIETA MEDITERRÁNEA MODIFICA LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PERSONAS MAYORES, REDUCE LA FRAGILIDAD Y MEJORA EL ESTADO DE SALUD: EL ESTUDIO NU-AGE

Comentario sobre el artículo de Ghosh et al. Gut 2020 [1]



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

El envejecimiento viene acompañado de un deterioro de múltiples funciones orgánicas y de una inflamación que, conjuntamente, contribuyen a la fragilidad. Los autores y otros equipos ya habían demostrado que la fragilidad estaba asociada a las alteraciones de la microbiota intestinal, sobre todo en un contexto de un régimen alimenticio poco variado. La dieta mediterránea se asocia a un buen estado de salud. En este caso, los investigadores han querido averiguar si 12 meses de dieta mediterránea, reconocida por asociarse a un buen estado de salud, podía modificar la microbiota intestinal, reducir la fragilidad y mejorar las funciones cognitivas.

Se estableció el perfil de la microbiota intestinal de personas no frágiles o pre-frágiles en cinco países europeos antes y después de adoptar una dieta mediterránea adaptada a personas mayores durante un año (dieta NU-AGE).

Los resultados demuestran que es posible mejorar el régimen alimenticio habitual para modular la microbiota intestinal, lo que favorece un envejecimiento con mejor salud.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La fragilidad que acompaña al envejecimiento implica el decaimiento de varios sistemas fisiológicos y una activación persistente de la respuesta inflamatoria inmunitaria innata. La fragilidad puede incluir la aparición de una inflamación crónica de bajo grado, una alteración de la función cognitiva, sarcopenia y la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes y la arterosclerosis. Se ha sugerido que la modificación de las pautas alimenticias,

como la adopción de una dieta mediterránea, puede ser una importante estrategia terapéutica para combatir la fragilidad [2]. La dieta mediterránea se caracteriza por un mayor consumo de verduras, leguminosas, fruta, nueces, aceite de oliva, pescado, y un bajo consumo de carne roja, productos lácteos y grasas saturadas. La adherencia a este tipo de alimentación se asocia a una menor mortalidad y a un aumento de la actividad antioxidante, así como a una reducción de la incidencia de varias enfermedades y de la inflamación. Varios estudios han demostrado que la

adopción de esta dieta está vinculada a una reducción de la fragilidad. Más allá de la asociación negativa con la enfermedad, una adherencia más elevada a la dieta mediterránea se ha relacionado con cambios beneficiosos en la composición de la microbiota intestinal (reducción de la abundancia de proteobacterias, aumento de los niveles de producción de ácidos grasos de cadena corta [AGCC]). Sin embargo, en el mundo, pocas personas mayores siguen esta alimentación y un gran número adolece de una alimentación limitada asociada a una microbiota intestinal poco diversificada. Cambiar esto supone un gran reto, en particular en el caso de personas que viven en residencias geriátricas. En trabajos previos, los autores utilizaron un análisis bioinformático para identificar a los taxones microbianos específicos que se pierden progresivamente durante la transición de una microbiota diversificada de personas sanas a una microbiota poco diversificada de personas frágiles. En un estudio reciente que analizó una intervención alimenticia de 6 meses suplementada con 5 prebióticos (hasta 20 g/día) en personas mayores, se modificaron varios taxones microbianos, pero no se observó ningún cambio en la diversidad global de la microbiota o en los marcadores inflamatorios. Por tanto, los autores determinaron que era necesaria una intervención dietética más drástica. El objetivo del proyecto NU-AGE era estudiar el efecto de la administración de una dieta mediterránea personalizada durante 12 meses a una gran cohorte de



PUNTOS CLAVE

- El envejecimiento se asocia a un deterioro de numerosas funciones y a una inflamación que conducen a la fragilidad
- Un régimen alimenticio mediterráneo induce un aumento de la abundancia de taxones bacterianos que se asocian a una reducción de la fragilidad
- El papel del aumento de la producción de ciertos metabolitos bacterianos, incluidos los AGCC, se sugiere en los efectos positivos de la dieta

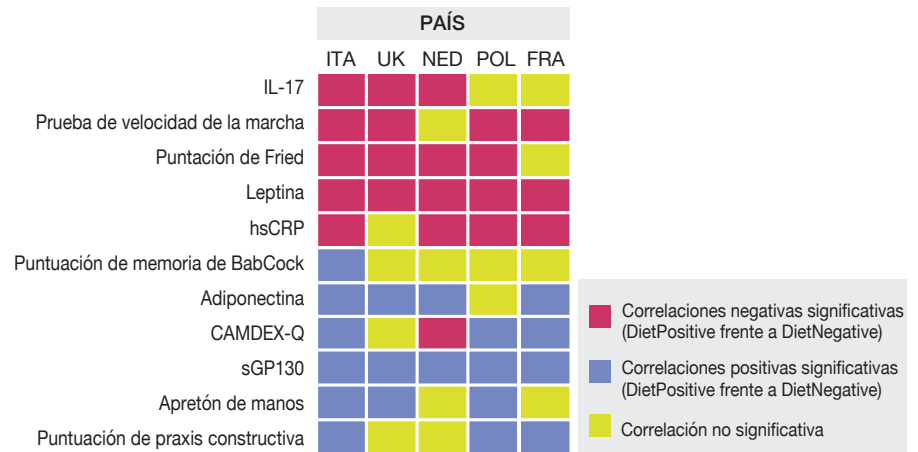
más de 1200 personas de 65 a 79 años, repartidas en cinco países europeos. Se observó una asociación significativa entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea y una mejora en la capacidad cognitiva global y en la memoria episódica [3]. Además, se demostró que una mayor adherencia reducía el índice de disminución de masa ósea en personas con osteoporosis y mejoraba la función inmunitaria innata, la tensión y la rigidez arteriales [4-6]. En el presente estudio, los autores analizaron la microbiota intestinal de un subgrupo de pacientes del estudio.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

En total, se analizaron 612 personas (289 testigos: 145 hombres, 144 mujeres y 323 con dieta mediterránea: 141 hombres, 182 mujeres). En el estado basal, se observaron diferencias en términos nutricionales y de microbiota entre los distintos países. Además, se detectaron asociaciones entre la dieta mediterránea y la microbiota intestinal. Entre los taxones asociados a una buena adherencia a la dieta mediterránea (DietPositive), se encuentra una sobrerrepresentación de especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium*

FIGURA 1

Asociación entre la abundancia de taxones sensibles a la alimentación y las diferentes mediciones de fragilidad, de función cognitiva y de inflamación.



y *Roseburia*, la mayoría de las cuales se asocia a un buen estado de salud (incluida la producción de AGCC y efectos antiinflamatorios). A la inversa, los taxones habían disminuido en caso de una gran adherencia a esta alimentación y algunos se asociaron con la diabetes de tipo 2, el cáncer colorrectal, la cirrosis o las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino. Estos resultados sugieren colectivamente que la adherencia a la dieta mediterránea puede modular la microbiota en una dirección asociada positivamente a la salud.

Por último, los autores observaron que la abundancia de taxones DietPositive estaba correlacionada de forma negativa con ciertos marcadores inflamatorios (PCR ultrasensible – PCRas e IL-17), y con puntuaciones clínicas más altas en caso de fragilidad (puntuaciones de Fried, prueba de velocidad de la marcha). Al contrario, la abundancia de estos taxones se correlacionaba de forma positiva con una mejora de las funciones cognitivas (puntuación de *Constructional Praxis*, puntuación de memoria de BabCock) y con una reducción de fragilidad (apretón de manos) y de dos marcadores antiinflamatorios (adiponectina y sGP130). Se observó la tendencia opuesta con los taxones DietNegative (Figura 1). El análisis de perfiles de metabolitos microbianos inferidos indicó que el cambio de microbiota modulado por la alimentación se

asociaba a un aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta/ramificada y a una menor producción de ácidos biliares secundarios, de p-cresol, de etanol y de dióxido de carbono.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Estos resultados confirman que la alimentación es un medio eficaz para actuar sobre el estado de salud, al menos en parte, mediante una modulación de la microbiota intestinal. Por supuesto, se puede aconsejar a personas mayores que adopten una dieta mediterránea, pero la viabilidad de una intervención nutricional así plantea preguntas a largo plazo. Este estudio, que ha identificado bacterias asociadas a los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea, abre la vía a su utilización en forma de probióticos de nueva generación. Para esta indicación, habría que estudiar este tipo de enfoque basado en bacterias de la microbiota intestinal.

CONCLUSIÓN

Este estudio pone de relieve las interacciones complejas entre alimentación, microbiota intestinal y salud. Sugiere que los efectos beneficiosos de una dieta mediterránea sobre la salud de las personas mayores pasan, al menos en parte, por una modulación de la microbiota intestinal.

Referencias

1. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020 [Epub ahead of print].
2. An R, Wilms E, Masclee AAM, et al. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut* 2018; 67: 2213-22.
3. Marseglia A, Xu W, Fratiglioni L, et al. Effect of the NU-AGE diet on cognitive functioning in older adults: a randomized controlled trial. *Front Physiol* 2018; 9: 349.
4. Jennings A, Cashman KD, Gillings R, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 633-40.
5. Maijo M, Ivory K, Clements SJ, et al. One-year consumption of a Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 supplements induced small scale but extensive changes of immune cell phenotype, co-receptor expression and innate immune responses in healthy elderly subjects: results from the United Kingdom arm of the NU-AGE trial. *Front Physiol* 2018; 9: 997.
6. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, et al. Mediterranean-style diet improves systolic blood pressure and arterial stiffness in older adults. *Hypertension* 2019; 73: 578-86.



Fotografía: Shutterstock

ARTÍCULO COMENTADO NIÑO

METAGENÓMICA DEL VIROMA FECAL: EFECTO ACUMULATIVO DE LA CANTIDAD DE GLUTEN Y DE ENTEROVIRUS EN EL RIESGO DE AUTOINMUNIDAD DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN NIÑOS CON PREDISPOSICIÓN: EL ESTUDIO TEDDY

Comentario del artículo original de Lindfors et al. (Gut 2019) [1]



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

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

Se trata de un estudio caso-control realizado en la cohorte de nacimiento TEDDY (*The Environmental Determinants of Diabetes in the Young*) compuesta por 8676 niños menores de 4 meses y medio, y con un seguimiento durante 15 años. El objetivo principal de esta cohorte es identificar a los factores genéticos y medioambientales asociados a la diabetes de tipo 1 y a la enfermedad celíaca. Después de juntar de dos en dos a los niños en función de sus antecedentes familiares de diabetes de tipo 1, sexo y lugar de inclusión en el estudio, se hizo el seguimiento de 83 pares (niños con predisposición y control) en el análisis final, para los cuales los datos del viroma fecal estaban disponibles después de la introducción del gluten. Entre esos pares, 16 tenían antecedentes familiares de diabetes de tipo 1. Durante el seguimiento, en 28 casos de autoinmunidad de la enfermedad celíaca apareció la enfermedad.

Cada mes se recogieron muestras fecales, desde los 3 meses hasta los 2 años; se hizo una búsqueda de enterovirus, adenovirus, astrovirus, norovirus, reovirus y rotavirus. Cada 3 meses, se enviaba un cuestionario alimenticio para recoger información sobre la lactancia materna y la edad de introducción de alimentos que contienen gluten. Un

Se han sugerido varios facilitadores medioambientales de la enfermedad celíaca (EC) como un consumo de gluten más elevado, infecciones gastrointestinales frecuentes, y adenovirus, enterovirus, rotavirus y reovirus. Sin embargo, no se sabe si existe una interacción entre la cantidad de gluten ingerido y las exposiciones virales en el desarrollo de la EC. El objetivo de este estudio era averiguar si diferentes exposiciones virales, solas o asociadas al gluten, aumentan el riesgo de autoinmunidad de la EC en niños genéticamente predispuestos. Su conclusión es que una exposición frecuente a enterovirus entre los 1 y 2 años se asocia, efectivamente, a un mayor riesgo de autoinmunidad de la EC. El efecto acumulativo de la interacción entre los enterovirus y un consumo de gluten más elevado podrían ser dos de las causas.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La enfermedad celíaca es una patología autoinmunitaria que aparece en personas genéticamente predispuestas con un genotipo HLA DQ2 y/o DQ8 positivo. Se caracteriza por la presencia de una atrofia vellositaria y de una infiltración linfocitaria en el epitelio del intestino delgado. El gluten presente en la alimentación induce una respuesta autoinmunitaria dirigida

contra la transglutaminasa tisular. La aparición de anticuerpos antitransglutaminasa (TG) define la autoinmunidad de la enfermedad celíaca.

El aumento de la incidencia de las enfermedades autoinmunitarias lleva a sospechar que hay una influencia de factores medioambientales en su patogénesis. Ciertos estudios observacionales sugieren que las infecciones virales podrían inducir una ruptura de la tolerancia oral al gluten y la aparición de la enfermedad celíaca.

▼ TABLA 1

Detecciones virales acumuladas en las muestras de heces entre la edad de 1 y 2 años.

Había muestras de heces disponibles de 72 pares. Los números de casos y de controles corresponden a los números de niños con al menos una secuencia viral en las heces.

Virus/serotipo	OR (IC 95%)	valor de p	Casos positivos (n)	Controles positivos (n)
Cualquier virus	1,60 (1,12 – 2,29)	0,01	59	58
HEV	2,56 (1,19 – 5,51)	0,02	31	16
HEV A	2,10 (0,67 – 6,60)	0,2	13	8
CVA	2,53 (0,73 – 8,78)	0,15	7	5
HEV B	2,64 (0,84 – 8,36)	0,1	15	7
CVB	6,00 (1,27 – 28,46)	0,02	16	6
Echovirus	2,27 (0,68 – 7,61)	0,18	11	6
HAdV	1,41 (0,99 – 2,02)	0,05	52	55
HAdV A	5,11 (0,71 – 36,63)	0,1	9	1
HAdV B	6,12 (0,55 – 67,70)	0,14	4	1
HAdV C	1,74 (0,82 – 3,70)	0,15	19	17
HAdV F	1,09 (0,23 – 5,11)	0,91	7	7
Astrovirus	0,70 (0,29 – 1,68)	0,42	13	18
Norovirus	1,04 (0,42 – 2,62)	0,93	10	11
Reovirus	NA	NA	1	0
Rotavirus	NA	NA	0	0

CVA, virus Coxsackie A; CVB, virus Coxsackie B; HAdV, adenovirus humanos; HEV, enterovirus humanos; NA, no aplicable

registro alimenticio durante 3 días permitió calcular las cantidades de gluten ingeridas a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses.

El porcentaje de muestras de heces positivas para cualquier virus variaba del 22 al 50 %, sin pico relacionado con la edad, y el de los enterovirus del 0 al 21 % después de 6 meses. Entre los 1 y 2 años, se detectaron enterovirus en 31 casos frente a 16 en los controles (Tabla 1). El número acumulado de muestras de heces positivas para cualquier virus estaba asociado a un mayor riesgo de autoinmunidad de la enfermedad celíaca (OR 1,60; $p = 0,01$), con una mayor asociación en el caso de los enterovirus (OR 2,56; $p = 0,02$).

El riesgo de autoinmunidad de la enfermedad celíaca no aumentaba con las infecciones virales que aparecían después de la edad de introducción del gluten, cuando se mantenía la lactancia materna. En cambio, después del destete, en las muestras de heces recogidas entre los 1 y los 2 años, cuando se había introducido el gluten, existía una relación entre el número acumulado de virus (OR 1,41; $p = 0,05$) y de enterovirus encontrados (OR 2,47; $p = 0,03$) y el riesgo de autoinmunidad de la enfermedad celíaca. Existía una interacción significativa entre la presencia de enterovirus encontrados entre los 1 y los 2 años y la cantidad integrada de gluten hasta los 2 años sobre el riesgo de autoinmunidad de la enfermedad celíaca

($p = 0,30$). Este riesgo aumentaba con la cantidad ingerida de gluten: alta (OR 8,3), media (OR 2,9) y baja (OR 1,0) (Figura 1).

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Los resultados de este estudio son interesantes para prevenir la aparición de auto-anticuerpos de la enfermedad celíaca en niños con riesgo genético. Para ello, habría que prestar atención a las cantidades ingeridas de gluten, en concreto en caso de exposición a los enterovirus, sobre todo cuando el niño ya no está tomando leche materna.



PUNTOS CLAVE

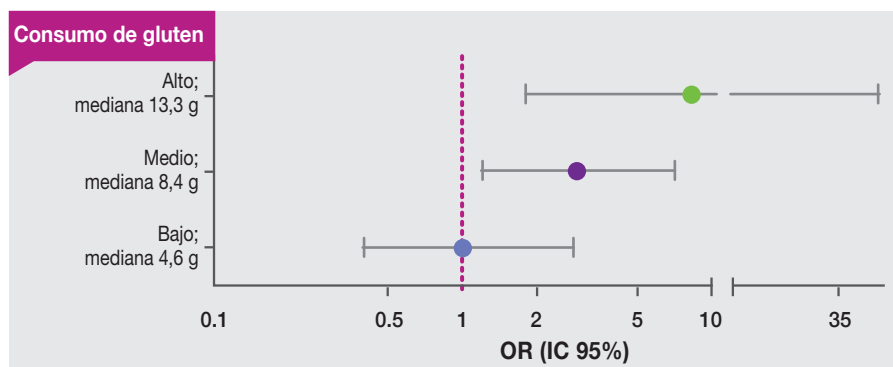
- Los factores medioambientales influyen en la enfermedad celíaca.
- La exposición a los enterovirus es un factor de riesgo de aparición de anticuerpos de antitransglutaminasas en niños HLA DQ y/o DQ8 positivos.
- Este riesgo se incrementa si hay una aportación importante de gluten en la alimentación.

CONCLUSIÓN

Este estudio ha demostrado que existía una asociación entre las exposiciones digestivas a los enterovirus y el riesgo de autoinmunidad de la enfermedad celíaca en niños con riesgo genético. Este riesgo aumenta con la cantidad de gluten ingerido.

▼ FIGURA 1

Efecto de la exposición a los enterovirus entre la edad de 1 y 2 años y el riesgo de autoinmunidad de la enfermedad celíaca, estratificado por el consumo de gluten acumulado hasta la edad de 2 años



Referencia

1. Lindfors K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, et al; the TEDDY Study Group. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut* 2019 [Epub ahead of print].

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH

World Summit 2020



DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el Prof. Kristin Verbeke

Laboratorio de Digestión y Absorción, Centro de Investigación Traslacional sobre Trastornos Gastrointestinales (TARGID), Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Lovaina, Bélgica



❖ CUMBRE MUNDIAL SOBRE MICROBIOTA INTESTINAL PARA LA SALUD 2020



MARZO 2020



MADRID, ESPAÑA

La Cumbre Mundial sobre Microbiota Intestinal para la Salud de este año se celebró en Madrid, en condiciones bastante excepcionales debido a la epidemia de COVID-19. Puesto que muchos de los participantes no pudieron asistir físicamente al encuentro, este informe es algo más extenso que las reseñas habituales de congresos de esta newsletter.

La 9.ª edición de este simposio abordó diferentes aspectos de la microbiota, como los factores alimenticios y no alimenticios que configuran la microbiota intestinal y la importancia de la microbiota en la función encefálica y en la modulación del sistema inmunitario.

En una sesión plenaria introductoria, Colin Hill (Cork, Irlanda) señaló algunos de los obstáculos para la aplicación clínica de



5,8 kg de peso corporal, de los cuales alrededor de dos tercios eran grasa, y la sensibilidad a la insulina mejoró en comparación con el grupo de control que no adaptó su alimentación. Los Bacteroidetes fecales y *Faecalibacterium prausnitzii* aumentaron en la dieta vegetal, mientras que *Bacteroides fragilis* disminuyeron en ambas dietas, pero menos en la vegetal. Además, los cambios en la composición bacteriana estaban correlacionados con los cambios en los parámetros metabólicos.

INTERACCIONES MICROBIOTA-FÁRMACOS

Como destacó Rinse K. Weersma (Groningen, Holanda), los fármacos interactúan con la microbiota intestinal de formas diferentes. Algunos fármacos, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), afectan a la composición y la funcionalidad de la microbiota. El aumento local del pH en el intestino producido por la toma de IBP da lugar a una “oralización” de la microbiota intestinal ya que las bacterias bucales consiguen penetrar con más profundidad en el tracto gastrointestinal. El antidiabético oral metformina también afecta a la composición de la microbiota intestinal con un número elevado de *Akkermansia muciniphila* y una mayor producción de AGCC, lo que contribuye a su efecto antihiper glucemiante. La inmunoterapia no afecta directamente a la microbiota, pero dado que está implicada en la homeostasis del sistema inmunitario,

la investigación sobre la microbiota. Hizo un llamamiento para adoptar definiciones consensuadas y utilizar un lenguaje preciso. El objetivo es conseguir una aproximación más rigurosa, más basada en números exactos de bacterias en lugar de abundancias y proporciones relativas únicamente. La tendencia consiste en abordar la complejidad relacionada con la individualidad de la microbiota y a controlar la complejidad de las cifras, para no abrumar a los lectores.

Asimismo, señaló que la elección de la metodología, como métodos biológicos en lugar de informáticos, influye de manera significativa en los resultados.

Por ejemplo, el microbioma fecal no es más que una aproximación muy vaga al microbioma intestinal, los tiempos de tránsito intestinal afectan a la composición de la microbiota y la conversión de métodos informáticos a *in vivo* no siempre es sencilla. La investigación de la microbiota debería ser una ciencia en la que se aplicaran normas estrictas y no un sistema de creencias.

FACTORES ALIMENTICIOS QUE CONFIGURAN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Existen estudios transversales previos que ya indicaban que la composición de la microbiota fecal depende del régimen alimenticio. En concreto, las personas que tienen una alimentación vegetal poseen una microbiota más diversa y con una mayor proporción de bacterias

productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en comparación con aquellas que siguen una alimentación de tipo occidental, con un elevado contenido en carbohidratos refinados y grasas. El cambio de una alimentación estándar americana a una alimentación vegetal modificó la microbiota de los pacientes obesos y mejoró notablemente su respuesta metabólica, según observó Hana Kahleova (Washington DC, EE. UU.) Los participantes que pasaron a una alimentación vegetal durante 16 semanas perdieron



Fotografía: Shutterstock



Fotografía: Shutterstock

determina indirectamente la respuesta a esos fármacos antineoplásicos. Es más, la microbiota también modifica la actividad de los fármacos activándolos o inactivándolos, o influyendo en su toxicidad. Por ejemplo, la conversión de la levodopa por la microbiota intestinal la hace menos biodisponible para el cerebro, lo que puede explicar parte de las respuestas variables de los pacientes a este fármaco. Para activarse, el profármaco sulfasalazina necesita escindirse por azorreducción bacteriana en el colon para liberar 5-ASA y sulfapiridina mientras que la digoxina, un glucósido cardiotónico, es inactivado por metabolismo microbiano. Por último, la conversión microbiana intestinal del fármaco oral brivudina en bromovinil uracilo está implicada en su toxicidad.

Athanasios Typas (Heidelberg, Alemania), destacó que el impacto de fármacos no antibióticos en la microbiota es considerable. Con el cribado *in vitro* de 1200 fármacos comercializados frente a 40 cepas de bacterias intestinales representativas, se observó que al menos una cuarta parte de los fármacos no antibióticos dirigidos a células humanas inhibió al menos una cepa [1]. Esta inhibición *in vitro* se reflejó en los efectos secundarios de los fármacos en humanos y concor-

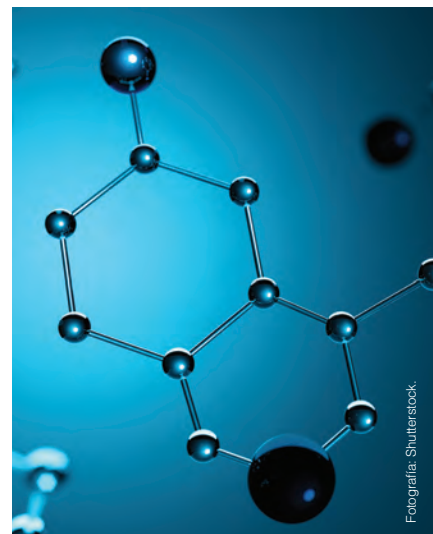
daba con los ensayos clínicos existentes, que confirmaban la utilidad de esta estrategia de cribado. Sorprendentemente, se produjo una notable superposición en la susceptibilidad de las cepas bacterianas intestinales a los fármacos dirigidos a células humanas y a los antibióticos, que se atribuyó al hecho de que las mismas bombas, transportadores y mecanismos de desintoxicación se utilizan para ambos grupos de fármacos. Estos resultados hacen presuponer que la politerapia puede ser un factor importante en la resistencia a los antibióticos.

LA FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL EJE INTESTINO-CEREBRO

En los últimos 30 años se han hecho muy pocos progresos en el tratamiento de las enfermedades mentales. John Cryan (Cork, Irlanda), sostuvo que, aunque aún es pronto, la microbiota intestinal puede ofrecer un nuevo objetivo para mejorar la salud mental, puesto que la microbiota intestinal afecta a la salud mental en distintas etapas de la vida. El tipo de parto, que influye en la microbiota intestinal, se ha asociado a trastornos del desarrollo neurológico [2]. Los ratones que nacieron por cesárea mostraron una reacción mayor

al estrés, más ansiedad y deficiencias en la sociabilidad. Estos efectos pueden ser revertidos actuando sobre la microbiota intestinal. El hecho de que también haya ratones axénicos que muestran un desarrollo neurológico inadecuado, en particular con deficiencias a nivel de la memoria del miedo, un aumento del dolor visceral y deficiencias sociales, confirma la función de la microbiota gastrointestinal. Además, al principio de la adolescencia, el cerebro es sensible a las señales microbianas. Los ratones que recibieron una alimentación rica en grasas durante el periodo adolescente presentaron diferencias duraderas en la composición de la microbiota intestinal en la edad adulta, junto con diferencias en la expresión de los genes, relacionada con la neuroinflamación o la neurotransmisión, aunque no se observara ningún problema de comportamiento en la edad adulta [3]. En ratones macho viejos, estos cambios en la microbiota para adoptar un perfil anteriormente asociado a enfermedades inflamatorias se asociaron a una mayor permeabilidad intestinal, inflamación periférica y problemas comportamentales, como deficiencias en la memoria espacial y un comportamiento más ansioso.

La serotonina, a menudo denominada "hormona de la felicidad", tiene en realidad una función biológica mucho más compleja. Está implicada en la densidad ósea y en las funciones neurológica, plaquetaria y gastrointestinal lo que la convierte en una opción interesante para mejorar la salud. La gran mayoría



Fotografía: Shutterstock

de la serotonina se produce en los tejidos gastrointestinales. Jonathan Lynch (Los Angeles, EE. UU.) señaló que la microbiota intestinal regula de forma esencial la producción de serotonina por parte del huésped. Especialmente, las bacterias endógenas esporoformadoras estimulan la biosíntesis de serotonina mediante la producción de metabolitos solubles que transmiten directamente las señales a las células del colon. Esta inducción de serotonina mediada por bacterias regula la motilidad gastrointestinal y la función plaquetaria en ratones [4]. Además, las concentraciones de serotonina en la luz del intestino también modulan la colonización bacteriana en el intestino. La abundancia relativa de bacterias esporoformadoras, en concreto de *Turicibacter sanguinis*, aumenta cuando los niveles de serotonina en la luz del intestino son elevados. *T. sanguinis* expresa un receptor homólogo al transportador de la serotoni-

na de los mamíferos (SERT) que permite importar la serotonina dando lugar a la expresión de factores de esporulación y a transportadores de membrana. Estos efectos son revertidos mediante la exposición a la fluoxetina, un inhibidor de la recaptura de serotonina.

MICROBIOTA INTESTINAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Los recién nacidos adquieren microbios durante el parto mediante la transmisión vertical de su madre. Esta colonización posnatal sería el estímulo principal para el desarrollo y la maduración del sistema inmunitario. Kathy McCoy (Calgary, Canadá) demostró, utilizando un modelo de colonización transitoria de ratones hembra, que ya durante la gestación la microbiota intestinal materna configura la función del sistema inmunitario de las crías. Las crías axénicas nacidas de madres

colonizadas transitoriamente tenían niveles más elevados de células de la inmunidad innata en el intestino, y una mayor expresión de genes que codifican los péptidos antibacterianos epiteliales y el metabolismo de las moléculas microbianas, comparadas con las crías de madres axénicas [5]. Esta educación del sistema inmunitario mediada por la microbiota materna necesita de anticuerpos maternos que se transmiten a la cría durante el embarazo a través de la leche. Además, la microbiota intestinal materna protege a las crías de la inflamación excesiva. La administración de LPS desencadenó una respuesta inflamatoria importante en crías de madres axénicas mientras que esta respuesta estuvo atenuada en crías de madres colonizadas.

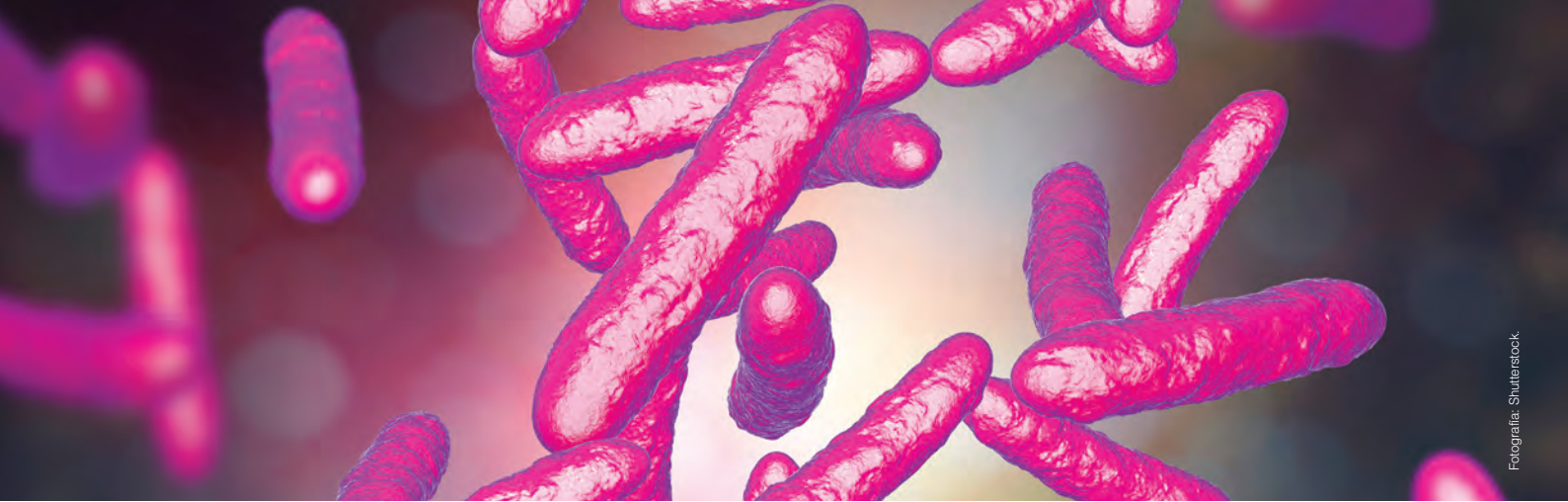
El periodo entre el nacimiento y el destete, es decir, el momento de la inducción de una alimentación más variada, es importante para la ontogenia del sistema inmunitario, como subrayó Gérard Eberl (París, Francia). La expansión de la microbiota intestinal que se produce durante el destete induce una potente respuesta inmunitaria que se asocia con la inducción de linfocitos T reguladores [6]. La exposición de ratones axénicos a microorganismos antes del destete produce esa reacción inmunitaria (normal), mientras que cuando se expone a los ratones a microorganismos solo después del destete no se produce ninguna reacción, lo que indica que el sistema inmunitario necesita exponerse a los microorganismos en un intervalo de tiempo concreto. La consecuencia patológica generada fue una mayor susceptibilidad a patologías inmunitarias en etapas vitales posteriores. Es necesario aclarar el mecanismo de memoria del sistema inmunitario. En la literatura médica hay indicios que apuntan a una regulación epigenética de los genes inmunitarios y a la impronta de la expresión de los genes en los mielocitos o células estromales. Lo más probable es que quede una impronta en cantidad de células diferentes, pero la importancia de este fenómeno debe continuar investigándose.



Fotografía: Shutterstock.

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. Moya-Pérez A, Luczynski P, Renes IB, *et al.* Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutrition rev* 2017; 75: 225-40.
3. Fülling C, Lach G, Bastiaanssen TFS *et al.* Adolescent dietary manipulations differentially affect gut microbiota composition and amygdala neuroimmune gene expression in male mice in adulthood. *Brain Behav Immun* 2020 [Epub ahead of print].
4. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161, 264-76.
5. Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, *et al.* The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 2016; 351, 1296-302.
6. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, *et al.* A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity* 2019; 50: 1276-1288.e1275.



Fotografía: Shutterstock

REVISIÓN DE PRENSA

MICROBIOTA VAGINAL

❖ EL MICROBIOMA DE LA VAGINA PUEDE PRONOSTICAR LA GRAVEDAD DE LA ENDOMETRIOSIS

Perrotta AR, Borrelli GM, Martins CO, et al. The vaginal microbiome as a toll to predict rASRM stage of disease in endometriosis: a pilot study. *Reprod Sci.* 2020.

¿Las microbiotas intestinal y vaginal podrían pronosticar el estadio de la endometriosis? Según este estudio, no se detectaron diferencias entre las muestras de pacientes y de personas sanas del grupo control en las fases folicular y menstrual del ciclo menstrual. A nivel individual, la distribución de los tipos de estado comunitarios (*community state types*, CST) era significativamente diferente entre las dos fases. Entre las pacientes, las unidades taxonómicas operacionales (*operational taxonomic units*, OTU) del género *Anaerococcus* (en concreto *A. lactolyticus* y *A. degenerii*) eran significativamente diferentes entre los estadios 1-2 y los estadios 3-4 de la enfermedad (clasificación revisada de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva, rASRM). Los autores llegaron a la conclusión de que la microbiota vaginal podría pronosticar el estadio de la enfermedad.



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

❖ MICROBIOTA VAGINAL Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Pourmollaei S, Barzegari A, Farshbaf-Khalili A, et al. Anticancer effect of bacteria on cervical cancer: molecular aspects and therapeutic implications. *Life Sci* 2020.

La disbiosis vaginal podría estar asociada a la aparición, la evolución y la estabilidad del cáncer de cuello uterino (CaCU), pero no está claro si la relación entre ambos es causal o correlativa. Para averiguar si las bacterias cervicovaginales también tienen un efecto antineoplásico, en este artículo se planteó el uso de microorganismos en el tratamiento contra el cáncer (especialmente CaCU): probióticos, inmunoterapia con bacterias, toxinas y esporas bacterianas, vectores en terapia génica e inhibidores de la angiogénesis tumoral. Ciertas bacterias inhiben el CaCU mediante la activación de linfocitos *Natural Killer* y la maduración de células dendríticas. Otros mecanismos son producir compuestos citotóxicos, regular la diferenciación de las células inmunitarias, e inhibir la migración de células cancerosas. En resumen, las bacterias genéticamente manipuladas pueden suponer un tratamiento efectivo contra el CaCU en el futuro. Se necesitan estudios con mayor tamaño de muestra para evaluar esta posibilidad.



Fotografía: Shutterstock

MICROBIOTA CUTÁNEA

❖ MICROBIOTA DEL MEIBUM

Suzuki T, Sutani T, Nakai H, et al. The microbiome of the meibum and ocular surface in healthy subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 2020.

El meibum impide la evaporación de la película lagrimal del ojo, permite la homeostasis de la superficie ocular y tiene su propia microbiota. ¿se modifican con la edad esta microbiota y la de las superficies oculares ?

Este estudio demuestra que unas muestras de piel de los párpados de personas jóvenes tenían una baja diversidad alfa (índice de Shannon) y que las especies dominantes eran *Probionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*. Las microbiotas del meibum y del saco conjuntival eran distintas de la cutánea y se caracterizaban por un índice elevado de diversidad alfa, compuestas por un gran número de especies bacterianas. En participantes de edad avanzada, *Corynebacterium* sp. y *Neisseriaceae* fueron los taxones predominantes en la piel del párpado y el índice de diversidad alfa de Shannon se encontraba significativamente reducido en el meibum y el saco conjuntival.

Los autores llegaron a la conclusión de que, efectivamente, el microbioma del meibum se altera con la edad, tanto en hombres como en mujeres. ⋮



❖ ENVEJECIMIENTO Y CAMBIOS EN EL MICROBIOMA

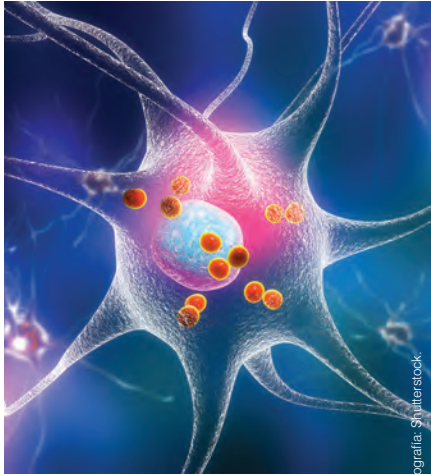
Huang S, Haiminen N, Carrieri AP, et al. Human skin, oral, and gut microbiomes predict chronological age. mSystems 2020.

Sabemos que el microbioma intestinal evoluciona con la edad, como también lo hacen el bucal y el cutáneo. ¿Cuál es el mejor para predecir el envejecimiento? Los autores evaluaron la diversidad de la microbiota de casi 9 000 muestras de piel, saliva e intestino de personas sanas en 10 estudios.

Los taxones enriquecidos en personas jóvenes (18 a 30 años) tendían a ser más abundantes y prevalentes que los taxones enriquecidos en personas más mayores (> 60 años); y el envejecimiento podría relacionarse con una pérdida de taxones clave. Comparado con el microbioma intestinal y bucal, el cutáneo era el que mejor predecía la edad (media 3,8 años \pm 0,45 desviación estándar). Los autores identificaron géneros y familias incluyendo bacterias anaeróbicas (*Mycoplasma*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*) correlacionadas con la edad de forma negativa. Los cambios debidos a la edad de la fisiología cutánea (menor producción de sebo, aumento de la sequedad) y las reacciones inmunitarias del huésped pueden provocar estos cambios en la microbiota. ⋮



MICROBIOTA INTESTINAL



❖ BACILLUS SUBTILIS Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

Goya ME, Xue F, Sampedro-Torres-Quevedo C, et al. Probiotic *Bacillus subtilis* protects against α -synuclein aggregation in *C. Elegans*. *Cell Rep*. 2020.

Para comprender mejor el impacto de la microbiota intestinal en la evolución/gravedad de la enfermedad de Parkinson (EP) y en los agregados de α -sinucleína en los cuerpos de Lewy, los autores utilizaron *Caenorhabditis elegans*, un modelo nematodo. Observaron que tanto las esporas como las células vegetativas de una cepa de *Bacillus subtilis* indujeron la formación de un biofilm en el intestino del gusano y la liberación de metabolitos bacterianos. Por consiguiente, las rutas protectoras como el metabolismo de esfingolípidos se regularon de manera diferenciada; se observó la eliminación de los agregados de α -sinucleína preformados y la inhibición de la agregación de α -sinucleína en animales jóvenes y viejos. Los autores opinan que habría que continuar explorando los efectos de esta cepa como suplemento alimenticio en el tratamiento de la EP.

❖ IMPACTO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Iglesias-Santamaria A. Impact of antibiotic use and other concomitant medications on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Clin Transl Oncol* 2020.

La microbiota intestinal podría influir en la eficacia y la toxicidad de los tratamientos contra el cáncer. Según los resultados actuales, tiene un impacto significativo en la respuesta a un tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario (PCI). El estudio evaluó el impacto de la utilización de antibióticos, inhibidores de la bomba de protones (IBP), esteroides y opioides en la respuesta terapéutica al tratamiento con inhibidores del PCI definida por los criterios iRECIST¹. Se demostró que el consumo de antibióticos *per se* no estaba asociado a la reducción de la eficacia del tratamiento con inhibidores del PCI, pero el empleo de ciclos de antibióticos múltiples o prolongados afectaba a los resultados de la inmunoterapia. Este es el primer estudio que muestra que el consumo concomitante de opioides, pero no de IBP o de esteroides, se asocia a peores resultados en el tratamiento con inhibidores del PCI.



¹ Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) modificados

ACTUALIDADES

CONVOCATORIA DE PROYECTOS

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

Con motivo de la publicación de este número estival, tenemos el placer y el honor de anunciar que se ha concedido la beca internacional de 2020 al profesor Premysl Barcik (Hamilton, Canadá), por su tema de investigación “*Clostridium difficile*-induced post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Study of the mechanisms and treatments”.

Distribución de las candidaturas para la beca internacional de 2020



Además, aprovechamos la ocasión para desvelar el tema de la convocatoria de proyectos para 2021, relacionado con la salud mental: “Functional effects of the human gut microbiome on autism”.

• Visite el sitio web www.biocodexmicrobiotafoundation.com para obtener más información.

*Profesor de medicina (Dpto. de gastroenterología, Universidad Mc Master) y gastroenterología (Hamilton Health Sciences)

Editores:**Dr. Maxime Prost***Director de asuntos médicos Francia***Camille Aubry, PhD***Responsable de asuntos médicos internacionales***Equipo editorial:****Perrine Hugon, PharmD, PhD***Responsable de la comunicación científica***Anne Perette-Ficaja***Editor en jefe
Biocodex Microbiota Institute***Síntesis:****Prof. Gianluca Ianaro***Centro de Enfermedades Digestivas,
Fondazione Policlinico "A. Gemelli"
IRCCS, Roma, Italia***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. Kristin Verbeke***Laboratorio de Digestión y Absorción,
Centro de Investigación Traslacional sobre
Trastornos Gastrointestinales (TARGID),
Departamento de Medicina Clínica
y Experimental, Lovaina, Bélgica***Revisión de prensa:****Prof. Markku Voutilainen***Facultad de medicina de la Universidad
de Turku; gastroenterología,
Hospital Universitario de Turku, Finlandia***Realizado por:****Editore:***John Libbey Eurotext
Bât A / 30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, Francia
www.jle.com***Diseño gráfico:***Agence Wellcom***Realización:***Scriptoria-crea***Créditos fotográficos:***Foto de portada:
Bacteriophage (Enterobacteria phage T4)
Gettyimages.*