

# MICROBIOTA

12

BIOCODEX NEWSLETTER | ABRIL 2021



# ÍNDICE




**SÍNTESIS**  
—  
DIÁLOGO ENTRE LA  
MICROBIOTA INTESTINAL  
Y LAS RESPUESTAS  
INMUNITARIAS DEL  
ANFITRIÓN

**4**

**ARTÍCULO  
COMENTADO**  
—  
ADULTO  
NIÑO

**8**

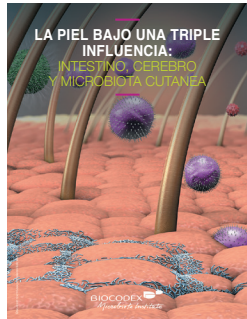


**MICROBIOTA  
Y COVID-19**  
—  
DE VUELTA  
DEL CONGRESO

**12**

**REVISIÓN DE PRENSA**  
—

**16**



**ACTUALIDADES**  
—  
INSTITUTO  
DE MICROBIOTA BIOCOCODEX

**19**

# EDITORIAL

---



---

**Dr. Maxime Prost, MD**  
*Director de asuntos médicos Francia*



---

**Marion Lenoir, PhD**  
*Responsable de asuntos médicos internacionales*

---

**“ SIN DUDA, EN LOS MESES VENIDEROS, APARECERÁN NUEVAS PUBLICACIONES QUE DARÁN PISTAS SOBRE ESTA “JOVEN” PANDEMIA Y SUS INTERACCIONES CON LA MICROBIOTA INTESTINAL. ”**

---

# E

stimados lectores:

Desde hace más de un año, nuestra actualidad gira en torno a dos sílabas unidas a un número: COVID 19. No pasa un día sin un artículo de prensa, sin noticias de última hora, sin emisiones de radio o de tele dedicadas a esta pandemia. El motor de búsqueda Google es un buen indicador: 5 600 millones de búsquedas sobre “COVID-19”, 43 millones sobre “síntomas COVID-19”, 10 millones sobre “microbiota and Covid-19”. La actualidad médica no se queda atrás. ¡Pruebe a escribir “COVID 19 microbiota” en el motor de búsqueda PubMed y obtendrá casi 300 publicaciones!

Esta emulación científica es una buena novedad: la investigación avanza. Rápidamente. Permite una mejor comprensión de la pandemia: forma de transmisión, síntomas, prevención, tratamientos... ¡Cuántos avances en apenas un año! Sin embargo, sigue habiendo muchos interrogantes, en concreto entre el vínculo entre la COVID-19 y la microbiota. ¿El virus afecta a los humanos mediante una perturbación de su microbiota? ¿O bien las modificaciones de la microbiota son la consecuencia de la infección por el virus? Algunas publicaciones demuestran que la disbiosis intestinal persiste de manera duradera tras la desaparición de los síntomas, ¿pero hasta cuándo? ¿Qué papel desempeña la microbiota en los casos de COVID persistente? El artículo del profesor Tao Zuo arroja algo de luz.

Sigue habiendo otras preguntas, sobre la implicación de la microbiota intestinal en la respuesta inmunitaria ante la infección por el virus así como sobre la severidad de los síntomas. Es una buena oportunidad para regresar a los aspectos fundamentales del diálogo entre la microbiota y la inmunidad intestinal que empieza en la vida fetal. Sin duda, en los meses venideros, aparecerán nuevas publicaciones que darán pistas sobre esta «joven» pandemia y sus interacciones con la microbiota intestinal. Y, quién sabe si emergerán nuevos medios de protección. ¡En los próximos números de *Microbiota* podrá descubrir los últimos hallazgos!

Feliz lectura.



## SÍNTESIS

# DIÁLOGO ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS DEL ANFITRIÓN PARA LUCHAR CONTRA LAS INFECCIONES

Los seres vivos han evolucionado desde hace millones de años en entornos complejos ocupados por ecosistemas microbianos, lo que los ha llevado a forjar relaciones simbióticas reguladas por el sistema inmunitario. Las nuevas técnicas de secuenciación han revolucionado nuestros conocimientos y nos han permitido poner de relieve que cada individuo alberga una microbiota propia, así como su función en la fisiología del anfitrión y en numerosas enfermedades, como las infecciones. El diálogo entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario comienza desde la vida fetal. La organización específica de la microbiota –separada del anfitrión por una monocapa celular– supone un notable desafío para el sistema inmunitario, cuya función es reconocer lo «ajeno» como un posible signo de infección para iniciar las respuestas inmunitarias en cadena. Por consiguiente, los intercambios continuos con la microbiota tienen un impacto considerable en el sistema inmunitario del anfitrión. La respuesta inmunitaria, que debe tolerar a la microbiota, también afecta a la composición y la función de la microbiota. Así, los intercambios bidireccionales y constantes entre estas dos entidades moldean tanto la inmunidad del anfitrión como la microbiota intestinal para proteger de infecciones y de numerosas patologías.



Por la Dra. Dorota Czerucka

*iBiología médica, Equipo de ecosistemas e inmunidad, Centro científico de Mónaco, Mónaco*

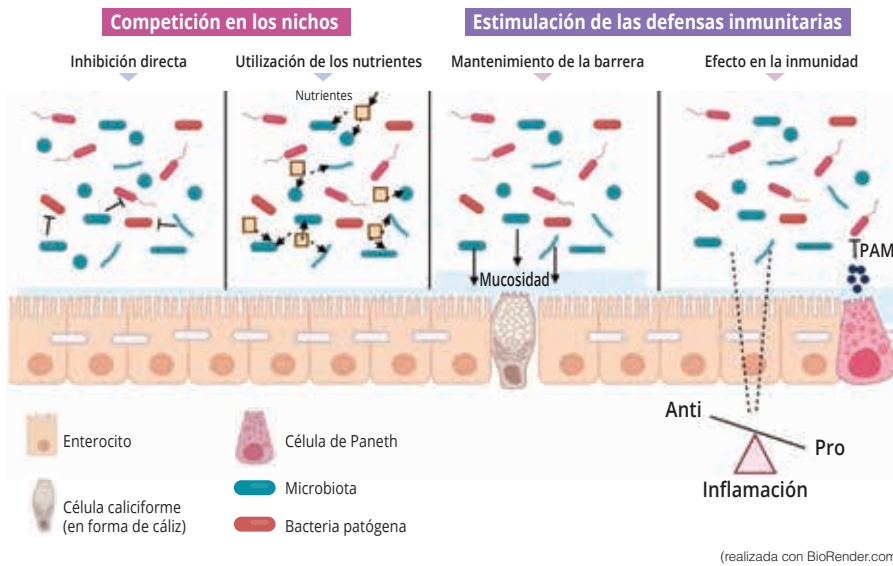
## MICROBIOTA INTESTINAL Y BARRERA INTESTINAL

La microbiota intestinal es la primera barrera para proteger a la mucosa intestinal frente a los patógenos. Este ecosistema complejo habita de manera estable el tracto gastrointestinal y limita el acceso a los nichos del intestino, así como a los nutrientes necesarios para la multiplicación de bacterias exógenas, mediante el fenómeno de la «resistencia a la colonización» [1] (Figura 1). Los enterocitos, que proporcionan una barrera física entre la luz intestinal y el anfitrión, absorben el agua y los nutrientes, y segregan péptidos

antimicrobianos PAM (RegIIIy,  $\beta$ -defensins y cathelicidin) [2]. Gracias al reconocimiento de patrones moleculares asociados a los microorganismos (*Microbe-Associated Molecular Patterns*, MAMPs) por receptores específicos (como los *Toll-Like-Receptors*, TLR), estas células serán capaces de transducir la señal en citocinas y quimiocinas para señalar una infección y reclutar células inmunitarias (Figura 2). Las células caliciformes –secretoras de mucosidad– y las células M tienen la capacidad de hacer pasar a la luz intestinal antígenos intactos y capturados al azar provenientes de bacterias comensales, de patógenos o de antígenos alimentarios. A continuación, las células dendríticas (CD) los procesarán y los presentarán a las células de

▼ FIGURA 1

**Funciones de la microbiota intestinal que contribuyen a la resistencia a la colonización**



la inmunidad adaptativa. Esta función es fundamental para la tolerancia intestinal y la inducción de respuestas inmunitarias en las mucosas [2]: así, se produce un equilibrio permanente entre las respuestas pro- y antiinflamatorias (Figura 2). Esto se ha demostrado en concreto en modelos de ratones con colitis inducida o con falta de receptores TLR: la ausencia de microbiota o de reconocimiento de la misma, reduce la proliferación de células epiteliales intestinales o la reparación de la barrera [2]. Por último, la mucosidad también proporciona una protección, al capturar los PAM que mantienen a los patógenos alejados del epitelio. En un modelo de ratones con carencia de *Muc2* (gen codificante de una de las proteínas que componen la mucosidad), se observa un aumento de la translocación de bacterias comensales, y estos animales acaban padeciendo enfermedades inflamatorias intestinales [3].

**DIÁLOGO ENTRE LA MICROBIOTA INTES-TINAL Y EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO**

De entre los actores del sistema inmunitario innato que participan en la homeostasis intestinal, las células presentadoras de antígenos (CPA) como los macrófagos (Mφ) y las CD, desempeñan una función fundamental. Los Mφ y las CD sintetizan la IL-10 y favorecen así la diferenciación en Treg [4] además de la maduración de los linfocitos Th17 mediante la implicación de bacterias comensales: las bacterias

segmentadas filamentosas (*Segmented Filamentous Bacteria*, SFB). Estas tienen la particularidad de adherirse a las células epiteliales intestinales y producir una estimulación activa del sistema inmunitario [5] (Figura 3). Un estudio ha demostrado que la colonización de ratones con estas SFB induce la diferenciación de Th17 y ejerce así una protección frente a *Citrobacter rodentium* (equivalente en ratones de los EPEC y EHEC). Es posible que esta protección se pueda atribuir a la capacidad de las SFB para estimular la síntesis de IL-22 por Th17, citocina conocida por es-

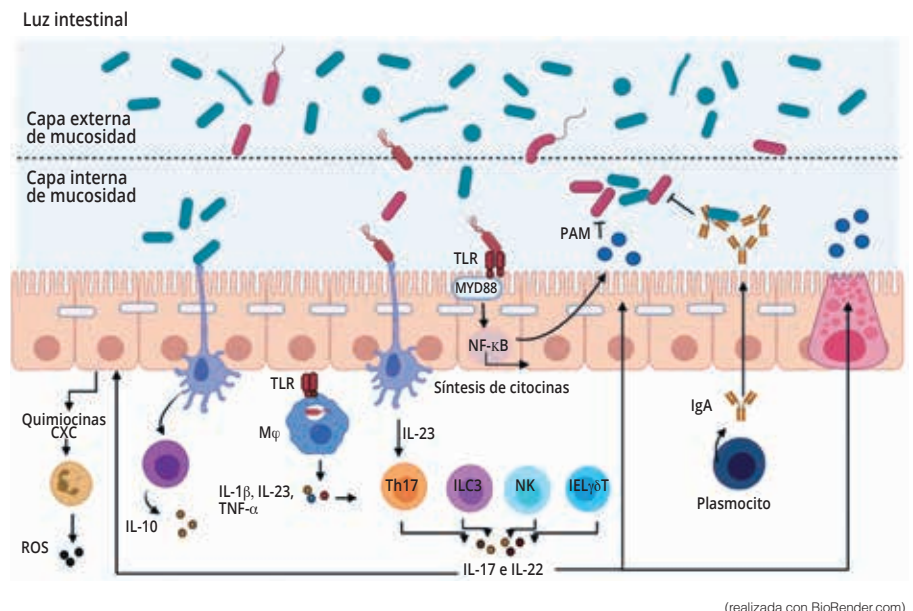
timular la síntesis de los PAM [6]. Las CD, por su parte y gracias a una extensión de sus dendritas entre las células epiteliales, son capaces de fagocitar bacterias presentes en la luz intestinal. A continuación, estas bacterias son transportadas hasta los ganglios linfáticos mesentéricos para inducir la producción de IgA secretadas por los plasmocitos [1].

Las células linfoides innatas (*Innate Lymphoid Cells*, ILC) también desempeñan una función importante en la homeostasis intestinal, relacionada con su capacidad para iniciar y orientar las respuestas inmunitarias intestinales. Más concretamente, las ILC de tipo 3 (ILC3) ocupan un lugar especial en la interacción con la microbiota intestinal. A través de la síntesis de IL-22, estas células estimulan la producción de mucosidad y de PAM, además de la secreción de quimiocinas y el reclutamiento de células polimorfonucleares (PMN) (Figura 2) [1].



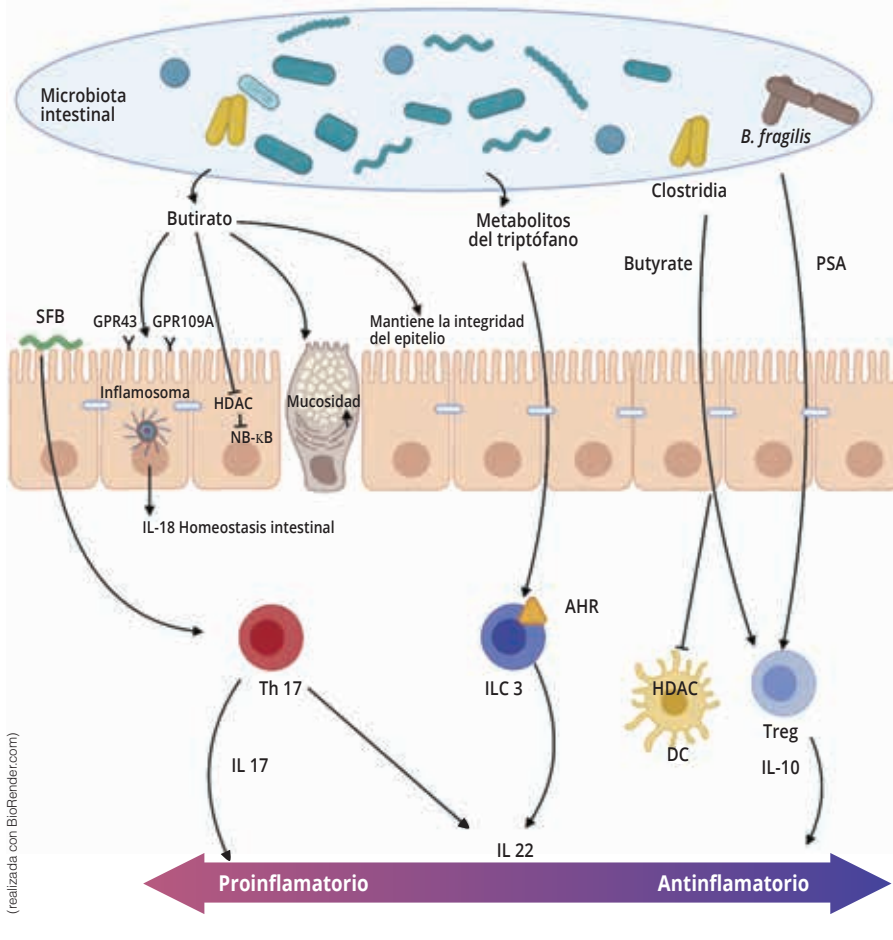
▼ FIGURA 2

**Respuesta del sistema inmunitario ante las infecciones**



▼ FIGURA 3

Metabolitos producidos o sintetizados por la microbiota intestinal y sus impactos sobre las respuestas inmunitarias



(realizada con BioRender.com)

## DIÁLOGO ENTRE LA MICROBIOTA Y EL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

La maduración final del sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por el asentamiento en la mucosa intestinal de linfocitos maduros efectores T proinflamatorios (Th17), antiinflamatorios (Treg) y linfocitos B (Figura 2). Al margen de los efectos sobre los macrófagos y la diferenciación de los Th17, las SFB estimulan además el desarrollo de los órganos linfoides y participan en la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas productoras de IgA que contendrán las bacterias patógenas en la mucosidad [5]. Otras bacterias comensales pueden estimular las respuestas inmunitarias adaptativas: una mezcla de

17 cepas de *Clostridia*, aislada de una muestra fecal humana e introducida en un ratón, induce una respuesta antiinflamatoria al estimular los Treg [7]. *Faecalibacterium prausnitzii* también se ha identificado por su acción antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo* al actuar sobre el factor NF-κB, las CD y Mφ, que segrega IL-10 y favorece la diferenciación de los Treg en detrimento de los Th17 [8]. De entre las Bacteroidetes, también se ha observado que *Bacteroides fragilis* y *B. thetaiotaomicron* ejercen una actividad antiinflamatoria. *B. fragilis* sintetiza un polisacárido A (PSA) que suprime la producción proinflamatoria de IL-17, y estimula la secreción antiinflamatoria de IL-10 (Figura 3). En un modelo específico de colitis inducida por *Helicobacter hepaticus*, PSA estimula el desarrollo de los órganos linfoides, estimula el linfocito Treg y protege a los ratones [9].

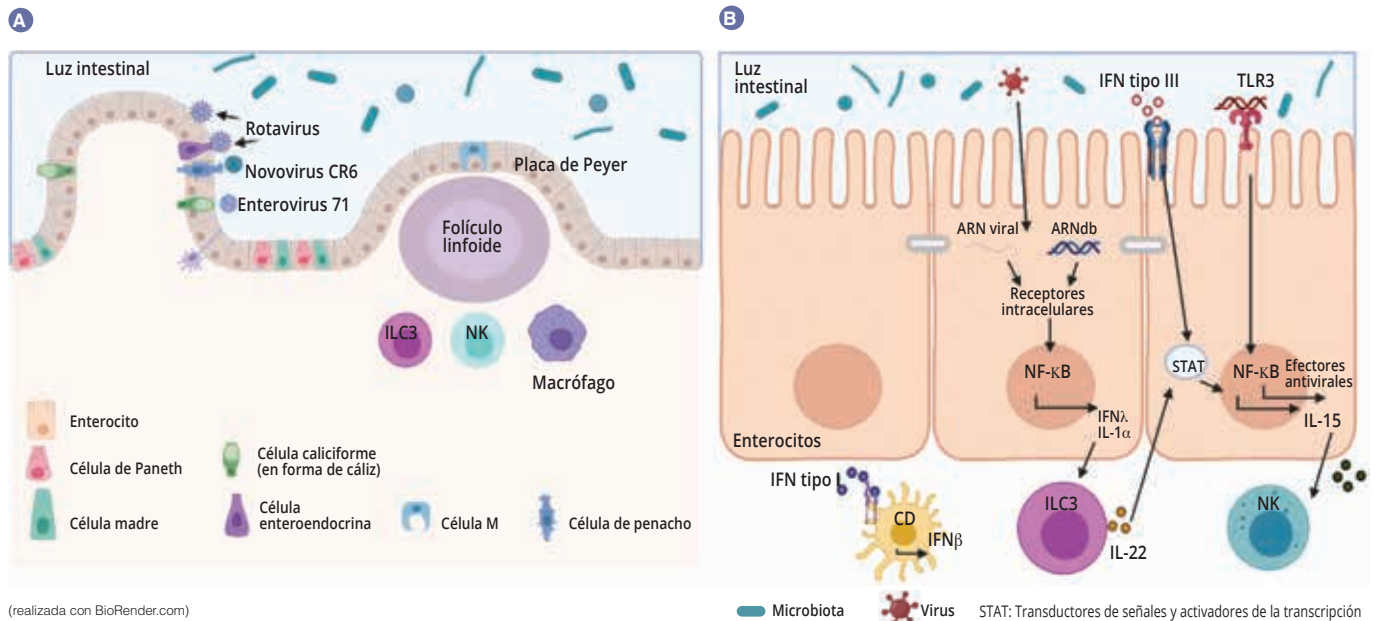
## LOS METABOLITOS MICROBIANOS: UNOS MEDIADORES IMPORTANTES DEL DIÁLOGO ENTRE LA MICROBIOTA Y LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los metabolitos derivados del triptófano y las sales biliares son los principales metabolitos procedentes de la microbiota intestinal que ejercen un efecto protector contra las infecciones [9, 10]. El butirato, el propionato y el succinato son conocidos por sus acciones sobre la homeostasia intestinal, sobre la secreción de mucosidad, pero también sobre las distintas células del sistema inmunitario. El butirato ejerce, entre otros, efectos antiinflamatorios y antimicrobianos. En esta acción intervienen los receptores acoplados a las proteínas G (PGR) que se encuentran sobre las células epiteliales y los macrófagos [9]. *F. prausnitzii* es un gran productor de butirato, lo que puede explicar, en parte, su efecto antiinflamatorio. De hecho, inhibe la activación de NF-κB e inhibe así la síntesis de citocinas proinflamatorias IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-8 por parte de los enterocitos [8] (Figura 3). Asimismo, induce modificaciones metabólicas y epigenéticas (a través de las histonas deacetilasas, HDAC) en macrófagos de ratones, amplificando así sus actividades antimicrobianas *in vitro* et *in vivo* [11]. Las bacterias comensales también pueden metabolizar el triptófano y producir sustancias antimicrobianas. Así, las *Lactobacilli* lo utilizan como fuente de energía para sintetizar un indol que se une a los receptores de arilhidrocarburos (AhR) presentes en las ILC3. Los AhR van a inducir primero la secreción de IL-22 por las ILC y posteriormente la secreción de AMP e inducirán una protección frente a infecciones [9].



▼ FIGURA 4

**A : Distintos tipos celulares para la fijación de los virus entéricos**  
**B : Respuestas antivíricas en las células epiteliales intestinales en caso de infección**



(realizada con BioRender.com)

## DIÁLOGO MICROBIOTA-SISTEMA INMUNITARIO INTESTINAL PARA PROTEGERSE DE LAS INFECCIONES VÍRICAS

De entre los virus entéricos, el norovirus y el rotavirus son las principales causas de gastroenteritis [12]. Los virus entéricos infectan distintos tipos celulares: los enterovirus 71 infectan específicamente las células caliciformes, mientras que el tropismo de los rotavirus se dirige principalmente hacia los enterocitos [13] (Figura 4A). La microbiota intestinal actúa como una barrera contra las infecciones virales entéricas. Los virus han evolucionado y se han adaptado a su anfitrión desarrollando mecanismos que les permiten atravesar la barrera intestinal y escapar a la inmunidad de barrera: de hecho, es difícil infectar eficazmente por vía oral a ratones con virus entéricos humanos [13]. La penetración del virus en el enterocito provoca la secreción de interferón (IFN) de tipo III. La detección vírica puede inducir

IL-1 $\alpha$ , que activa las ILC3 para producir la IL-22. Esta IL protege de las infecciones virales entéricas y actúa en sinergia con los IFN de tipo III para inducir la expresión de efectores antivirales y de IL-15. El reconocimiento vírico por parte de los TLR-3 conduce a la activación de la vía NF- $\kappa$ B así como la producción de IL-15. La IL-15 activa los linfocitos citotóxicos (células NK). Los virus que han atravesado la barrera intestinal inducen una producción de IFN de tipo I por los macrófagos de la lámina propia (Figura 4B). Algunos virus entéricos (rotavirus, reovirus, enterovirus) son capaces de unirse a las bacterias intestinales, favoreciendo la penetración en las células epiteliales intestinales [13]. Las SFB, que permiten una renovación epitelial, proporcionan una protección frente a la infección por rotavirus en el ratón al expulsar las células infectadas [14]. Los ácidos biliares metabolizados por la microbiota intestinal también desempeñan una función al proteger al intestino delgado (pero no al colon) de la infección aguda por el norovirus en el ratón, y favorecen la producción de IFN de tipo III en el intestino delgado [15].

### Referencias

1. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol* 2016 ; 16 : 135-48. • 2. Allaire JM, Crowley SM, Law HT, et al. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol* 2018 ; 39 : 677-96. • 3. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 117-29. • 4. Kim M, Hill A A, Wu WJ, et al. Intestinal microbes direct CX3CR1+ cells to balance intestinal immunity. *Gut Microbes* 2018 ; 17 : 151-63. • 5. Flannigan KL, Denning TL. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: a balancing act between host protection and autoimmunity. *Immunology* 2018 ; 154 : 537-46. • 6. Ivanov I I, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009 ; 139 : 485-98. • 7. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013 ; 500 : 232-6. • 8. Miquel S, Martin R, Rossi O, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol* 2013 ; 16 : 255-61. • 9. Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol* 2017 ; 35 : 8-15. • 10. Michaudel C, Sokol H. The gut microbiota at the service of immunometabolism. *Cell Metabolism* 2020 ; 32 : 514-23. • 11. Schulthess J, Pandey S, Capitani S, et al. The short Chain Fatty Acid Butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages. *Immunity* 2019 ; 50 : 432-45. • 12. Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis. *Lancet* 2018 ; 392 : 175-86. • 13. Segrist E, Chery S. Using diverse model systems to define intestinal epithelial defenses to enteric viral infections. *Cell Host Microbe* 2020 ; 27 : 329-44. • 14. Shi Z, Zou J, Zhang Z, et al. Segmented filamentous bacteria prevent and cure rotavirus infection. *Cell* 2019 ; 179 : 644-658.e13. • 15. Grau KR, Zhu S, Peterson ST, et al. The intestinal regionalization of acute norovirus infection is regulated by the microbiota via bile acid-mediated priming of type III interferon. *Nat Microbiol* 2020 ; 5 : 84-92.

## CONCLUSIÓN

**El estudio de las relaciones entre la microbiota intestinal y la inmunidad intestinal supone un gran avance en la investigación en gastroenterología. La homeostasis intestinal se mantiene gracias al reconocimiento de bacterias comensales por parte de células del sistema innato y de células del epitelio intestinal, ya sea por un contacto directo (en el caso de las SFB), o a través de la síntesis de metabolitos de la microbiota. La alteración de la homeostasis (disbiosis intestinal, infecciones, etc.) produce una estimulación de las respuestas innatas y una activación del sistema adaptativo. Una mala «gestión» de la inflamación podría dar lugar a enfermedades como el síndrome del intestino irritable posinfeccioso.**

## ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

# UN ANÁLISIS MULTIÓMICO LONGITUDINAL REVELA MECANISMOS ESPECÍFICOS SUBYACENTES AL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE EN SUBGRUPOS DE PACIENTES

*Comentario sobre el artículo original de Mars et al. Cell 2020 [1]*



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

**El microbioma intestinal está implicado en gran cantidad de trastornos gastrointestinales crónicos en humanos. Sin embargo, la falta de correlación entre estudios hechos en animales y en humanos y la ausencia de una perspectiva multiómica integrada de los cambios fisiológicos específicos de la enfermedad dificultan la determinación de su función. Los autores han integrado datos multiómicos longitudinales del microbioma intestinal, del metaboloma, del epigenoma del hospedador y del transcriptoma, en el contexto de la fisiología de pacientes con síndrome del intestino irritable (SII). Asimismo, han identificado variaciones específicas de subtipos de SII en la composición y las funciones microbianas, y relacionadas con la sintomatología. Un subconjunto de cambios identificados en metabolitos microbianos corresponde a mecanismos fisiológicos del huésped pertinentes para el SII. Los autores, tras recopilar varios niveles de datos, han identificado el metabolismo de las purinas como una nueva vía del metabolismo hospedador-microbiota en el SII, con una aplicación terapéutica potencial. Este estudio hace hincapié en el interés que presentan el muestreo longitudinal y la integración de datos multiómicos complementarios para identificar los mecanismos funcionales que pueden ser dianas terapéuticas en una estrategia de tratamiento global de las enfermedades intestinales crónicas.**

### ¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno observado en pacientes de todo el mundo que se caracteriza por un dolor o una incomodidad abdominal recurrente. El SII, que se manifiesta principalmente en mujeres, está asociado a

cambios en la forma o la frecuencia de las heces; son esas formas las que definen los subtipos del SII: con predominio de estreñimiento (SII-E), con predominio de diarrea (SII-D) o mixto (SII-M). La patogénesis del SII conlleva modificaciones en la motilidad gastrointestinal, en la secreción intestinal, en la hipersensibilidad visceral y en la permeabilidad intestinal, y todas

ellas pueden ser modificadas por el microbioma intestinal [2]. Además, los síntomas del SII se ven afectados por el régimen alimenticio, la genética del huésped y el entorno, factores conocidos por modular el microbioma intestinal humano [2]. Las pruebas experimentales que corroboran la función del microbioma intestinal en el SII provienen de experimentos de trasplantes de pacientes a ratones gnotobióticos, en los que se reproducen ciertos síntomas asociados al SII-E y al SII-D (tiempo de tránsito, sensación de dolor, permeabilidad intestinal...). Sin embargo, a falta de modelos robustos de animales con SII, se necesitan estudios en humanos para determinar las interacciones entre el microbioma intestinal y las vías patológicas específicas del ser humano. Los estudios en humanos sobre el SII suelen verse limitados por un muestreo transversal y una falta de estratificación por subgrupos de pacientes, lo que se traduce en una falta de concordancia entre los resultados obtenidos en una cantidad importante de estudios sobre el microbioma [4]. La influencia bien descrita del tránsito gastrointestinal en el microbioma intestinal aumenta todavía más la variabilidad de los estudios. Por otro lado, el SII, al igual que otros trastornos gastrointestinales crónicos, se caracteriza por periodos de remisión y reaparición de los síntomas, pero las muestras transversales no tienen en cuenta la variabilidad de la enfermedad a lo largo del tiempo. Por último, las diferencias inherentes en la fisiología del hospedador entre estudios en seres humanos y en animales han sido un obstáculo para





## PUNTOS CLAVE

- Las funciones de la microbiota intestinal están alteradas en caso de SII con diferencias entre el SII-E y el SII-D
- Puede que el aumento de la producción de triptamina y la disminución de la transformación de los ácidos biliares primarios estén implicadas en el SII-D
- Es posible que un consumo excesivo de hipoxantina por parte de la microbiota y las células del hospedador influyan en el SII alterando el nivel de energía de las células epiteliales intestinales

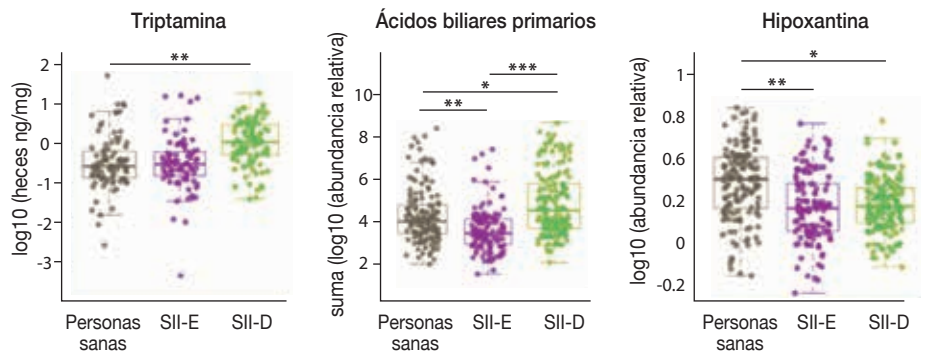
el avance de nuestra comprensión de las funciones del mecanismo del microbioma intestinal en el SII. Los autores han llevado a cabo un estudio longitudinal en subgrupos de pacientes con SII, en el que han integrado mediciones multiómicas, incluido el metagenoma microbiano, el transcriptoma del huésped y el metiloma, con una evaluación de las funciones del anfitrión. Esto ha permitido identificar mecanismos específicos del subtipo de SII, inducidos por un metabolismo microbiano alterado, que correspondía a cambios simultáneos en la fisiología del huésped.

## ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

En el estudio que nos ocupa, los autores han realizado un estudio prospectivo observacional longitudinal con análisis multiómico del microbioma intestinal y de las células del hospedador. Se compararon personas sanas con pacientes con SII-E y SII-D. En total, 77 pacientes proporcionaron al menos una muestra de heces (se obtuvo un total de 474 muestras de heces), y 42 participantes se sometieron a una sigmoidoscopia para obtener biopsias del colon. Para identificar los factores microbianos que determinan los síntomas específicos de los subtipos de SII, se realizaron una secuenciación metagenómica y un análisis metabólico de las muestras

## ▼ FIGURA 1

**Alteración de los metabolitos microbianos durante el SII: Índice de triptamina, de ácidos biliares primarios y de hipoxantina en heces**



de heces. El análisis metabólico y las mediciones de citocinas se realizaron en las muestras de suero. Por último, se realizó una secuenciación del gen 16S y un análisis del metaboloma, del transcriptoma y del metiloma en las biopsias del colon.

Los autores hallaron diferencias en la composición y la diversidad de la microbiota intestinal entre las personas sanas y los pacientes SII-E o SII-D.

El análisis metabólico de las heces reveló un aumento de la triptamina, un metabolito del triptófano producido por ciertas bacterias intestinales, en los pacientes con SII-D (Figura 1). Dado que la triptamina produce un efecto de aceleración del tránsito debido a una acción sobre el receptor de la serotonina 5-HT4, es posible que influya en el fenotipo de estos pacientes. De forma similar, la proporción de ácidos biliares primarios era más elevada en pacientes con SII-D, lo que indica una disfunción en su transformación por la microbiota. Los experimentos *in vitro* sugirieron que los ácidos biliares primarios aumentan la secreción cólica por lo que también es posible que influyan en el fenotipo.

Por último, la integración de los datos multiómicos reveló un posible nuevo mecanismo en el SII. Los resultados sugieren que en los pacientes con SII se produce un mayor deterioro de los nucleótidos de purinas, y en concreto de la hipoxantina, por parte de la microbiota y de las células del hospedador, lo cual provoca estrés en el colon. Es posible que esto cause una respuesta compensatoria con un aumento de la recuperación de purinas. Niveles bajos de nucleótidos de purinas pueden llevar

a una disminución del estado de energía epitelial y de la capacidad para reparar la mucosa intestinal, lo que también podría contribuir a la fisiopatología del SII.

## ¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Estos datos sugieren que la microbiota intestinal influye en la fisiopatología del SII, con diferencias entre el SII-E y el SII-D. Por otro lado, estos resultados sugieren que también puede afectar una insuficiencia de nucleótidos de purinas, en concreto, a causa de un consumo excesivo de hipoxantina por parte de la microbiota y de las células del huésped. Estos resultados abren el camino a tratamientos que estimulen la producción de hipoxantina microbiana o que inhiban localmente la xantina oxidasa en el intestino.

## CONCLUSIÓN

**Este estudio longitudinal multiómico demuestra por qué son interesantes los estudios longitudinales en humanos y pone de relieve las alteraciones funcionales de la microbiota durante el SII que, posiblemente, estén implicadas en su fisiopatología. Puede que estas nuevas pistas identificadas se conviertan a su vez en nuevas dianas terapéuticas.**

## Referencias

1. Mars RAT, Yang Y, Ward T, *et al.* Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome. *Cell* 2020 ; 182 : 1460-73.e17. Erratum in : *Cell* 2020 ; 183 : 1137-40. • 2. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017 ; 312 : G52-G62. • 3. Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA, *et al.* Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2020 ; 69 : 62-73. • 4. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, *et al.* Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome- a systematic review. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 97-108.

## ARTÍCULO COMENTADO

### NIÑO

# MICROBIOTA DUODENAL EN NIÑOS DESNUTRIDOS, CON RETRASO EN EL CRECIMIENTO Y CON ENTEROPATÍA

*Comentarios sobre el artículo original de Chen et al. (N Engl J Med 2020)*



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

## ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

Este estudio incluyó a 110 bebés con una edad media de 18 meses de Dhaka, Bangladesh, que presentaban desnutrición crónica con retraso en el crecimiento, definida por intervención nutricional. Las biopsias duodenales confirmaron la presencia de DEA en 80 de ellos. Se analizó la microbiota del aspirado duodenal de 36 de estos bebés; en más del 80% había un grupo de 14 taxones bacterianos, relacionados negativamente con la relación cociente talla/edad ( $r = -0,049$ ;  $p = 0,003$ ) (Figura 1). El estudio proteómico de las biopsias duodenales reveló una relación positiva entre estos 14 taxones y 10 proteínas, entre las que había 2 péptidos antimicrobianos, un marcador de inflamación intestinal (LCN2), además de una relación negativa con 10 proteínas producidas por los enterocitos (Figura 2).

En los 80 bebés que presentaban DEA, el estudio proteómico del plasma puso de relieve una importante correlación positiva entre REG3A y LCN2.

La comparación de la microbiota fecal de los bebés con DEA con la de los 27 del grupo de control reveló un aumento significativo de las bacterias del género *Veillonella*, y estas presentaron una mayor correlación con las proteínas duodenales implicadas en la inflamación gastrointestinal.

La disfunción entérica ambiental (DEA) es un trastorno enigmático del intestino delgado que podría desempeñar una función en la desnutrición infantil, un problema persistente de salud mundial. Definir la incidencia de este trastorno ha sido obstaculizado por la dificultad en extraer muestras de la mucosa del intestino delgado y de la microbiota.

En el estudio participaron 110 niños con un retraso del crecimiento lineal, que vivían en un suburbio urbano de Bangladesh, y que no habían sido receptores de ninguna intervención nutricional. Los autores realizaron una endoscopia en 80 niños que padecían una DEA confirmada por biopsia, y de quienes se disponía de muestras de plasma y duodeno.

En las cepas bacterianas obtenidas de los niños, los niveles absolutos de un grupo compartido de 14 taxones (que no suelen clasificarse como enteropatógenos) se relacionaron negativamente con el crecimiento lineal y positivamente con las proteínas duodenales implicadas en las respuestas inmunoinflamatorias. La representación de estos 14 taxones duodenales en la microbiota fecal era significativamente diferente de la de las muestras de niños sanos. Los ratones gnotobióticos que habían sido colonizados con cepas duodenales cultivadas obtenidas de niños con DEA contrajeron enteropatía del intestino delgado.

Estos resultados confirman la existencia de una relación entre el retraso en el crecimiento y los componentes de la microbiota del intestino delgado y la enteropatía, y aportan una base teórica para el desarrollo de terapias dirigidas a estas contribuciones microbianas en la DEA.

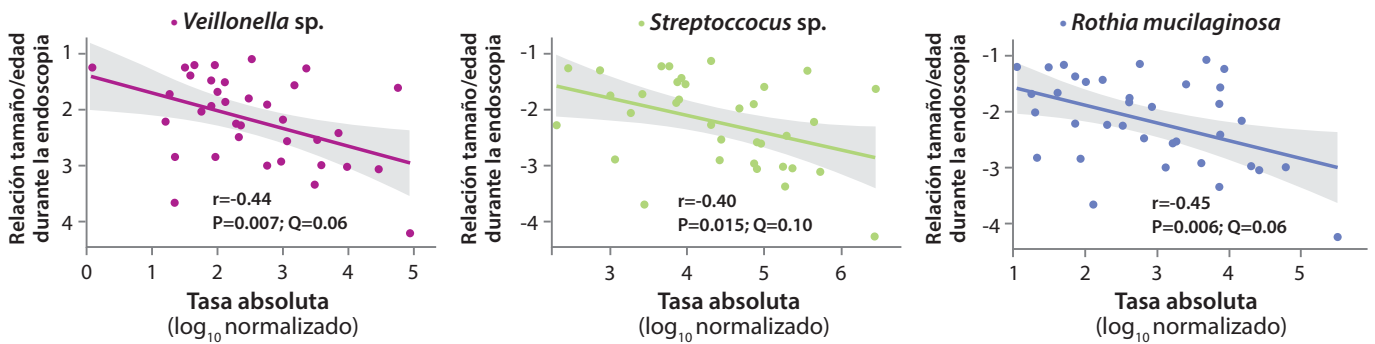
## ¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La proporción de desnutrición crónica con retraso en el crecimiento es del 25% en bebés con más de 5 episodios de diarrea. Estas infecciones intestinales recurrentes desembocan en DEA, un trastorno caracte-

rizado por una atrofia vellosa que combina una reducción de la superficie intestinal y de las capacidades de absorción, una alteración de la barrera intestinal y una inflamación de la mucosa. Datos más recientes indican que la disbiosis de la microbiota de la porción alta del tubo digestivo puede producirse en la DEA.

▼ FIGURA 1

Relación entre la desnutrición crónica con retraso en el crecimiento (puntuación z de la relación talla/edad) y las abundancias de *Veillonella*, *Streptococcus* y *Rothia mucilaginosa*.



Tras el cultivo de 39 cepas bacterianas procedentes de los aspirados duodenales de bebés con disfunción entérica ambiental, entre las que había 11 de los 14 taxones en cuestión, estas se administraron por sonda gástrica a ratones a los que se había alimentado con una alimentación similar a la de un bebé de 18 meses de Dhaka. Se encontraron 23 de estas bacterias con una abundancia relativa > 0,1% en al menos una parte del intestino. Los ratones del grupo de control recibieron la microbiota cecal de ratones criados de forma convencional mediante alimentación por sonda gástrica. A diferencia de los ratones del grupo de control, en los ratones que recibieron bacterias que provenían de una «disfunción entérica ambiental» se observó una infiltración de células mononucleares inflamatorias en la lámina propia del intestino delgado, además de anomalías epiteliales y de una distorsión estructural, con criptas alargadas. Estas anomalías se localizaban en placas en el intestino delgado, pero no se extendían al

colon. Desde un punto de vista funcional, en estos ratones, los resultados pusieron de relieve un aumento de la expresión del ARNm de los péptidos antimicrobianos (Reg3β y Reg3γ), un aumento de una metaloproteasa (MMP8) y una reducción del ARNm que codifica las proteínas de unión estrecha. Estas alteraciones de la respuesta inmunitaria innata y de la barrera epitelial de la mucosa pueden explicar la traslocación bacteriana sistémica al bazo (*Escherichia coli* y *Enterococcus hirae*).

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio pone de relieve la importancia de una endoscopia de la porción alta del tubo digestivo acompañada de biopsias para confirmar la existencia de una disfunción entérica ambiental.

Sin embargo, aún no es posible recomendar un tratamiento terapéutico específico.

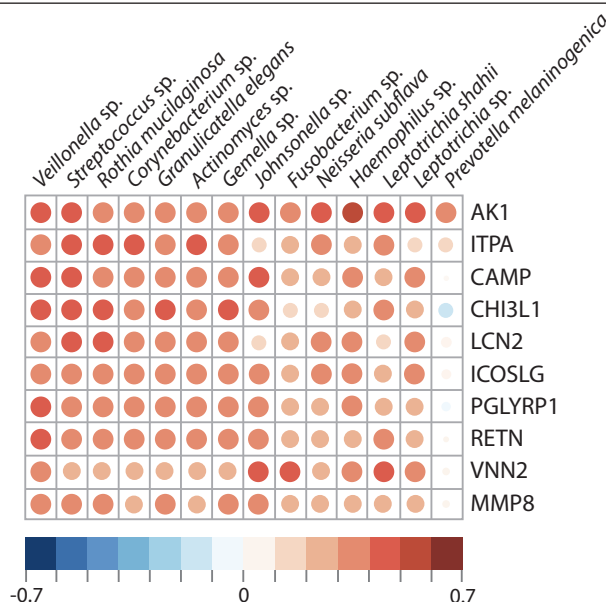


PUNTOS CLAVE

- Una alteración de la microbiota intestinal a nivel duodenal promueve la disfunción entérica ambiental
- Esta disbiosis duodenal está relacionada con la desnutrición crónica
- La patología se puede transmitir a ratones, lo que podría ayudar a comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados (inflamación intestinal, anomalías de la barrera epitelial y alteraciones inmunitarias de la transducción de señales bacterianas).

▼ FIGURA 2

Las 10 relaciones más importantes entre los 14 taxones bacterianos principales y las proteínas duodenales



CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren una relación causal entre las bacterias del duodeno, la disfunción entérica ambiental y la desnutrición crónica con retraso en el crecimiento. Se sugiere, por tanto, que estos niños podrían beneficiarse del desarrollo de tratamientos dirigidos a esta disbiosis.

Referencia

1. Chen RY, Kung VL, Das S, et al. Duodenal microbiota in stunted undernourished children with enteropathy. *N Engl J Med* 2020; 383: 321-33.

## MICROBIOTA Y COVID-19

### COVID-19 Y EL MICROBIOMA INTESTINAL

**La microbiota intestinal, incluidas las fracciones bacteriana, fúngica y vírica, puebla los intestinos humanos y regula la inmunidad del anfitrión frente a invasiones de patógenos. La gran heterogeneidad en la composición de la microbiota intestinal (MI) en distintas personas puede influir en las respuestas inmunitarias del anfitrión a la infección por SARS-CoV-2, dando lugar a distintos síntomas y evoluciones de la COVID-19. Por otro lado, aunque la infección por SARS-CoV-2 provoca principalmente síntomas respiratorios, también causa una profunda disregulación de la inmunidad general del anfitrión y afecta al aparato digestivo, donde la microbiota intestinal puede verse afectada tanto a corto como a largo plazo. Aquí, vamos a revisar la evidencia actual sobre el impacto de la COVID-19 en la microbiota intestinal humana, así como las asociaciones entre la composición de la microbiota intestinal y la gravedad de la COVID-19.**

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) que actualmente sigue afectando a decenas de millones de personas en todo el mundo. Aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 presenta síntomas respiratorios, hasta un 20 % muestra síntomas gastrointestinales (GI) como diarrea [1], lo que sugiere que el tubo digestivo es un foco extrapulmonar de la infección por SARS-CoV-2 y de expresión de esta enfermedad. Además, la COVID-19 presenta un amplio abanico de niveles de gravedad, que va desde ser asintomática, leve, grave, hasta crítica con insuficiencia respiratoria e incluso la muerte [2]. El tracto gastrointestinal es el órgano inmunitario más grande en los seres humanos, y desempeña funciones decisivas en la defensa del anfitrión ante infecciones por patógenos. Hay billones de microorganismos que viven y colonizan el intestino humano –bacterias, hongos, virus y otras formas de vida que en conjunto se conocen como microbiota– que regulan la inmunidad del anfitrión. Por tanto, es de vital importancia entender si la microbiota

intestinal modula la susceptibilidad del anfitrión a la infección por SARS-CoV-2 y su gravedad, así como el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en la microbiota intestinal del anfitrión y su efecto posterior a largo plazo en la salud humana.

#### LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA COVID-19

Pacientes con COVID-19 presentaron, en comparación con personas sanas, alteraciones significativas en el microbioma intestinal, caracterizadas por una disminución de bacterias comensales beneficiosas y un aumento de patógenos oportunistas en el intestino (**Figura 1**) [3]. La disminución de los simbioses intestinales persistió incluso después de la resolución de la COVID-19. Los valores de referencia (en el momento de la hospitalización) de abundancia para las bacterias *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* y *C. hathewayi* se correlacionaron positivamente con la gravedad de la COVID-19, mientras que había una correlación inversa entre la abundancia de *Faecalibacterium praus-*



Por el Prof. Tao Zuo

*Instituto de Investigación de Gastroenterología SYSU, Instituto de Gastroenterología de Guangdong, Sexto Hospital Afiliado de la Universidad Sun Yat-Sen, Guangzhou, China*

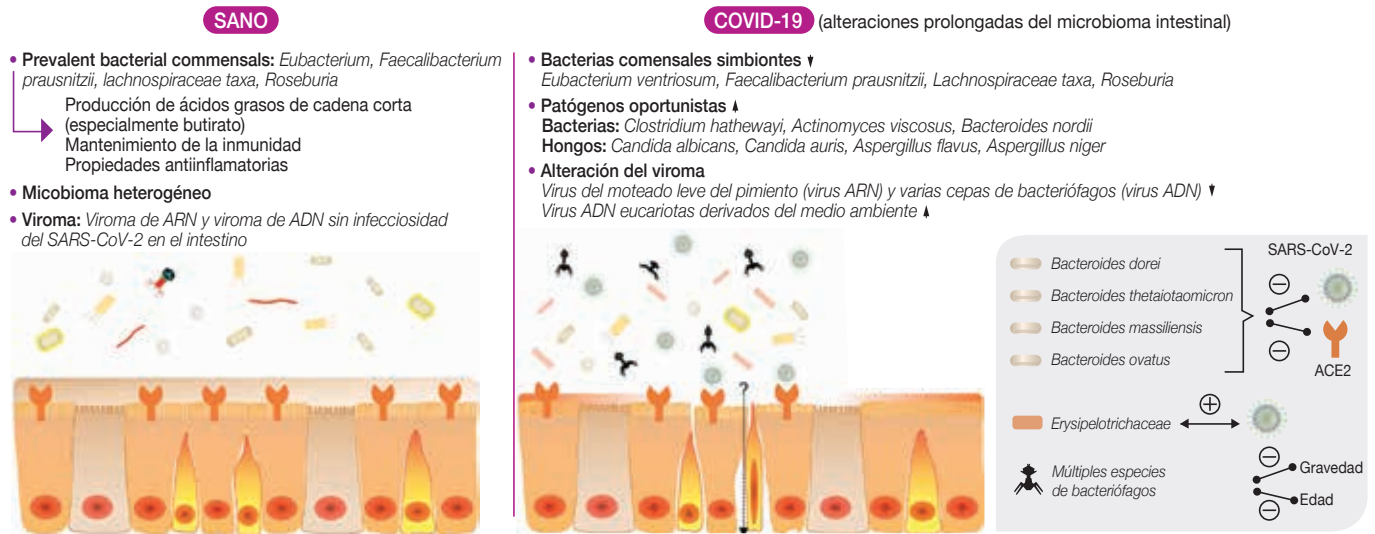
*nitzii* (conocida por ser una bacteria antiinflamatoria) y la gravedad de la enfermedad.

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar en el anfitrión, y este receptor se encuentra altamente expresado tanto en el tracto respiratorio como en el gastrointestinal [4]. La ECA2 es importante para controlar la inflamación intestinal y la ecología microbiana del intestino [5]. Se observó que cuatro especies de *Bacteroides*, *B. dorei*, *B. thetaiotaomicron*, *B. massiliensis*, y *B. ovatus*, se asociaban negativamente con la expresión de la ECA2 en el intestino del ratón [6]. Curiosamente, su abundancia en el microbioma fecal también mostró una correlación inversa con la carga vírica fecal de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 durante el curso de la enfermedad. Estos resultados sugieren que la COVID-19 perjudica a la MI humana y que es posible que esta module la defensa del anfitrión frente a la infección por SARS-CoV-2.

#### EL MICROBIOMA FÚNGICO Y LA COVID-19

El tracto gastrointestinal también alberga un amplio número de hongos, conocidos de forma colectiva como micobioma (microbioma fúngico), el cual se ha demostrado que está implicado de forma causal en la formación de la MI y en el desarrollo

▼ FIGURA 1 El microbioma intestinal en la COVID-19



inmunitario [7]. Pacientes con COVID-19 también presentaban microbiomas intestinales alterados, caracterizados por un enriquecimiento de *Candida albicans* y configuraciones de microbioma muy heterogéneas (Figura 1) [8]. La diversidad del microbioma fecal en los pacientes con COVID-19 en el momento del alta era 2,5 veces superior a la de personas sanas. Había una fuerte presencia de hongos patógenos oportunistas como *Candida albicans*, *C. auris* y *Aspergillus flavus* en las heces de pacientes con COVID-19 durante el curso de la enfermedad. Se detectaron dos hongos patógenos asociados a síntomas respiratorios, *A.lavus* y *A.niger*, en muestras fecales de un subconjunto de pacientes con COVID-19, incluso después de la resolución de la enfermedad. En un 30 % de pacientes con COVID-19 persistieron microbiomas intestinales inestables y disbiosis.

**EL VIROMA INTESTINAL Y LA COVID-19**

Mediante secuenciación de escopeta de ARN vírico se encontró una firma de infección vírica intestinal activa en el 47 % de los pacientes con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales y después de la eliminación respiratoria del SARS-CoV-2 [9], lo que sugiere una infección «latente» por SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal y un posible riesgo de transmisión fecal-oral. Los pacientes con

esta actividad gastrointestinal del SARS-CoV-2 albergaban composiciones y funciones anómalas de la MI, caracterizadas por una gran abundancia de patógenos oportunistas y una mayor capacidad de biosíntesis de nucleótidos y aminoácidos y del metabolismo de los hidratos de carbono (glucólisis) [9].

El tracto gastrointestinal humano también alberga abundantes elementos víricos / bacteriófagos conocidos de forma colectiva como viroma intestinal. Pacientes con COVID-19 tenían una infrarrepresentación del virus del moteado leve del pimiento (virus ARN) y varias cepas de bacteriófagos (virus ADN) y un aumento de virus de ADN eucariotas derivados del entorno en muestras fecales, en comparación con personas sin COVID-19 (Figura 1) [10]. El viroma fecal en la infección por SARS CoV-2 reveló una mayor capacidad de codificación de genes asociados al estrés, la inflamación y la virulencia. En los valores de referencia del paciente, las abundancias fecales de virus ARN, del virus del mosaico suave del pimiento y de varias especies bacteriófagos se correlacionaban de manera inversa con la gravedad de la COVID-19. Estos virus también estaban asociados negativamente con los niveles en sangre de proteínas proinflamatorias, glóbulos blancos y neutrófilos, lo que indica que es posible que los virus residentes en el intestino modulen la respuesta inmunitaria a la infección por SARS-CoV-2. Entre

las especies de virus ADN asociadas a la gravedad de la COVID-19, se observó que el 40 % de las especies tenían una relación inversa con la edad, lo que podría respaldar la observación de que las personas de edad avanzada presentan un mayor riesgo de padecer una COVID-19 más grave.

**CONCLUSIÓN**

**En resumen, el conjunto de pruebas sugiere que el microbioma intestinal humano (microbiota bacteriana, micobioma y viroma) se altera en caso de COVID-19. Esta alteración persiste incluso después de la resolución de la enfermedad, lo que, a largo plazo, puede suponer una amenaza para la salud del anfitrión. La composición de la microbiota intestinal se asocia con las respuestas inmunitarias del anfitrión y la gravedad de la COVID-19 en la infección por SARS CoV-2. Es necesario investigar más para explorar los efectos a largo plazo de la COVID-19 y para mejorar el microbioma intestinal del anfitrión y su inmunidad ante esta pandemia vírica sin precedentes.**

**Referencias**

• 1. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020; 69: 1141-3. • 2. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to Covid-19 in Italy. *Jama* 2020; 323: 1775-6. • 3. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with Covid-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159: 944-55. • 4. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; 26: 681-7. • 5. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-81. • 6. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell* 2017; 168: 928-43. • 7. van Tilburg Bernardes E, Kuchařová Pettersen V, Gutierrez MW, et al. Intestinal fungi are causally implicated in microbiome assembly and immune development in mice. *Nature Communications* 2020; 11: 2577. • 8. Zuo T, Zhan H, Zhang F, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with Covid-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology* 2020; 159: 1302-10. • 9. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2020; 70: 276-84. • 10. Zuo T, Liu Q, Zhang F. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome*, in press.

# UEG Week virtual 2020

UNITED EUROPEAN  
GASTROENTEROLOGY

ueg

DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el Prof. Magnus Simrén

*Departamento de Medicina Molecular  
y Clínica, Instituto de Medicina  
Academia Sahlgrenska, Universidad  
de Gotemburgo, Gotemburgo, Suecia*

## ❖ LA MICROBIOTA EN EL CONGRESO VIRTUAL UEG WEEK DE 2020

Debido a la pandemia actual, la edición de 2020 del congreso UEG Week se celebró por primera vez en formato virtual. Como en ediciones previas, se presentaron numerosas sinopsis de estudios de calidad, de los que una gran parte analizaba la función de los microorganismos en la salud y en la enfermedad.

### MICROBIOTA, FACTORES RELACIONADOS CON EL AMBIENTE Y CON EL HOSPEDADOR EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

La microbiota intestinal se ha asociado a un gran número de enfermedades, pero aún no se ha definido claramente lo que es una microbiota "sana" o "enferma".

Un extenso estudio holandés basado en la población (OP178 R Gacesa et al.) demostró la existencia de patrones microbianos comunes a varias enfermedades (como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el síndrome del intestino irritable (SII), el asma, la diabetes y los trastornos mentales), lo que ha permitido definir grupos de microbios y funciones intestinales relacionados con la salud y la enfermedad. En concreto, se observó que la microbiota asociada a las enfermedades se caracterizaba por un aumento significativo de la prevalencia y la abundancia de patógenos oportunistas de los géneros *Clostridium*, *Gordonibacter* y *Eggerthella*, por una reducción del catabolismo de los carbohidratos y de la síntesis de aminoácidos y vitaminas, y por un aumento de la síntesis de ácidos



OCTUBRE 2020

grasos de cadena larga. Por otro lado, en la microbiota sana se observó una gran abundancia de comensales productores de butirato de los géneros *Alistipes*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Butyrivibrio*. Los autores observaron, además, que la microbiota era influenciada principalmente por el entorno y el estilo de vida, por lo que llegaron a la conclusión de que se puede modular la microbiota mediante mejoras de la alimentación, del estilo de vida y del entorno, así como del consumo de probióticos. Además, un estudio de seguimiento longitudinal (OP201 L Chen et al.) puso de manifiesto que las variaciones microbianas a lo largo del tiempo parecen estar determinadas por las exposiciones ambientales y pueden afectar a la salud metabólica del hospedador.

## LA MICROBIOTA EN LAS ENFERMEDADES INTESTINALES

La restricción del consumo de lactosa es fundamental en el tratamiento de problemas gastrointestinales (GI) en personas con malabsorción de lactosa causada por una deficiencia de lactasa. Sin embargo, sigue sin esclarecerse el motivo por el que varía sustancialmente la gravedad de síntomas intestinales como las flatulencias, las distensiones abdominales y las diarreas, que aparecen tras la ingesta de lactosa en estas personas. Gracias a los análisis del *Dutch Microbiome Project* (OP177 MDF Brandao Gois et al.), se demostró que la microbiota intestinal, probablemente, actúa como mediador entre la ingesta de productos lácteos y la aparición de síntomas intestinales en pacientes con deficiencia de lactasa y, en concreto, se observó que el género *Bifidobacterium* podía ser particularmente relevante. Por lo tanto, la modulación de la composición de la microbiota intestinal puede influir en la sensibilidad a los productos lácteos en personas con intolerancia a la lactosa.

Aunque los mecanismos exactos que explican los síntomas gastrointestinales relacionados con los alimentos en pacientes con SII siguen sin estar claros, distintas modificaciones en la alimentación permiten mejorar los síntomas gastrointestinales en subconjuntos de pacientes. Un análisis a posteriori de un ensayo clínico ya publicado (P0786 E Colomier et al.) reveló la existencia de patrones de factores psicológicos, nutricionales y microbianos que tanto pueden predecir la respuesta a la dieta tradicional recomendada por el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) para combatir el SII, como la respuesta a la dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) para combatir síntomas específicos. Esto apunta a que, en un futuro próximo, será posible personalizar las recomendaciones para el tratamiento dietético del SII.

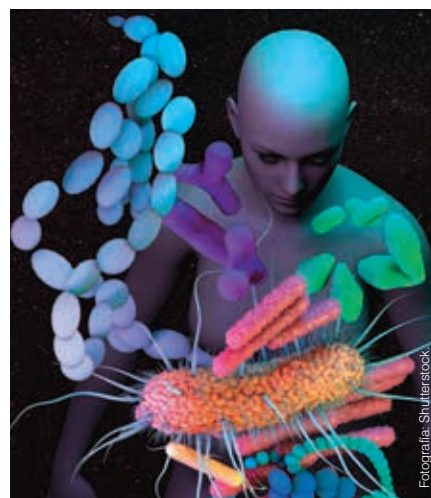
Los microbios intestinales y sus metabolitos están implicados en la fisiopatología de varias enfermedades intestinales, como el SII y la EII, aspecto en el que hicieron hincapié varios de los resúmenes presentados durante la UEG Week 2020. En la EII, un extenso estudio de cohortes confirmó precisamente la presencia de disbiosis intestinal tanto en la colitis ulcerosa (CU) como en la enfermedad de Crohn (EC) (OP002 A Vich Vila et al.), y que esto repercutía en el perfil de los metabolitos fecales. Este perfil quizá

podría utilizarse como biomarcador para distinguir entre la EII y una enfermedad que no sea EII, y entre la CU y la EC. En concreto, los metabolitos relacionados con la síntesis de esfingolípidos aumentaron en la EII, mientras que los metabolitos de ácidos grasos disminuyeron. Además, según un estudio preliminar de eficacia (OP045 L Oliver et al.), una combinación de cuatro marcadores del microbioma (*Faecalibacterium prausnitzii* y uno de sus filogrupos (PHG-II), *Ruminococcus* sp. y *Methanobrevibacter smithii*) podría predecir la respuesta al tratamiento con anti-FNT, con un valor predictivo positivo del 100 % y un valor predictivo negativo del 75 %. Esto indica que los análisis de la microbiota podrán utilizarse para personalizar el tratamiento de la EII en un futuro próximo. La función de la microbiota intestinal en el SII se subrayó en varias sinopsis, como por ejemplo en un estudio que confirma los efectos beneficiosos a largo plazo para la EII del trasplante de microbiota fecal (OP059 M El-Salhy et al.), que se asociaba a cambios en los perfiles bacterianos fecales y los ácidos grasos de cadena corta, y con un aumento de células enteroendocrinas (P0783 M El-Salhy et al.). Asimismo, otro estudio demostró la existencia de un perfil microambiental intestinal diferente en el SII relacionado con el trastorno del tránsito intestinal predominante del paciente (P0651 C Iribarren et al.), donde la diferencia entre SII y la salud, y entre los subtipos de SII (SII con predominio con diarrea frente a SII con predominio con estreñimiento) estaba principalmente causada por los metabolitos implicados en el metabolismo de los aminoácidos y ciertas funciones celulares y moleculares. Por lo tanto, parece ser más importante lo que hacen los microbios que su composición por sí misma. También hubo sinopsis centrados en modelos animales relevantes para la fisiopatología del SII. Estos estudios subrayaron la importancia de la microbiota intestinal en la aparición de interacciones anormales entre el cerebro y el intestino (P0052 M Constante et al.), así como la influencia del estrés en la aparición de la disbiosis intestinal y la hipersensibilidad visceral (OP056 C Petitfils et al.). Los estudios son de gran relevancia para nuestra comprensión de las interacciones intestino-cerebro en el SII y la función de los microorganismos intestinales y sus metabolitos en estas interacciones, y encajan bien con el concepto de que el SII y otros trastornos gastrointestinales funcionales ahora se conocen como “trastornos de las interacciones intestino-cerebro”.

## MICROBIOTA EN ENFERMEDADES EXTRAINTESTINALES

Por último, también hubo estudios que se centraron en la microbiota intestinal en enfermedades extraintestinales. Se presentaron alteraciones de la microbiota intestinal tanto en receptores de trasplantes renales como hepáticos (OP180 JC Swarte et al., y OP112 y Li et al.). Los pacientes con enfermedad renal en fase terminal se caracterizaban por una baja diversidad microbiana intestinal, una mayor riqueza de factores de virulencia y genes de resistencia a los antibióticos. La diversidad microbiana se redujo aún más tras el trasplante renal y la composición de la microbiota intestinal no se reconstituyó. Es más, los agentes inmunosupresores tuvieron un notable impacto sobre la composición de la microbiota intestinal. Los autores reconocieron que estos cambios pueden tener implicaciones importantes en el futuro de los trasplantes renales. Se observaron hallazgos similares en los receptores de trasplantes de hígado en cuanto a la diversidad microbiana, la composición de la microbiota intestinal y el efecto de los agentes inmunosupresores, y, curiosamente, la diversidad microbiana se asoció con la supervivencia tras el trasplante de hígado, lo que reveló un posible biomarcador u objetivo terapéutico nuevo.

En conclusión, según los estudios presentados en la UEG Week 2020, es evidente que la microbiota intestinal tiene una gran importancia en la salud y en un buen número de enfermedades diferentes. Un mayor entendimiento de la función de los microbios intestinales y sus metabolitos en distintas enfermedades influye de manera considerable en la atención sanitaria actual y lo hará aún más en un futuro próximo.





Fotografía: Shutterstock

## REVISIÓN DE PRENSA

### MICROBIOTA INTESTINAL

#### ❖ TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN BEBÉS NACIDOS POR CESÁREA PARA RESTAURAR UNA MICROBIOTA INTESTINAL NORMAL

La microbiota intestinal de bebés nacidos por parto vaginal es diferente de la de bebés nacidos por cesárea, ya que no están expuestos a microbios maternos durante el parto. Según varios estudios, es posible que la cesárea esté asociada a consecuencias a corto y largo plazo, como un mayor riesgo de enfermedades inmunitarias crónicas. En este estudio se ha evaluado la eficacia y la seguridad del trasplante de microbiota fecal (TMF) como herramienta para restaurar la microbiota intestinal de bebés nacidos por cesárea. Siete bebés nacidos por cesárea recibieron un trasplante fecal de su propia madre en el momento de la primera toma de leche, y la composición de su microbiota intestinal se comparó con la de 82 bebés nacidos por parto vaginal o por cesárea y sin TMF. Durante un seguimiento de 3 meses, no se registraron efectos adversos. Una semana después del TMF, la microbiota intestinal de los bebés que nacieron por cesárea era similar a la de los nacidos por parto vaginal, mientras que los bebés que habían nacido por cesárea y no habían recibido un TMF presentaban menor diversidad microbiana. El TMF corrigió la firma bacteriana de los bebés nacidos por cesárea, gracias a una rápida normalización de *Bacteroidales*, que era menor en el grupo nacido por cesárea, además de reducir los posibles patógenos típicos de bebés nacidos por cesárea. Este estudio preliminar de eficacia demostró que el TMF normaliza el desarrollo de la microbiota intestinal de bebés nacidos por cesárea.

#### ❖ CESÁREA Y RIESGO DE ASMA INFANTIL

Los autores estudiaron los efectos del parto por cesárea en la composición de la microbiota intestinal durante el primer año de vida y analizaron si las perturbaciones estaban asociadas con un mayor riesgo de padecer asma durante los primeros seis años de vida. Incluyeron a 700 niños de la cohorte COPSAC<sub>2010</sub> (Estudios Prospectivos de Copenhague sobre el Asma en la Infancia<sub>2010</sub>), de los cuales un 22 % (151) habían nacido por cesárea y un 78 % (549) por parto vaginal. La composición de la microbiota intestinal presentaba diferencias según el tipo de parto: los bebés nacidos por cesárea tenían una

menor abundancia de Bacteroidetes y Actinobacteria en la primera semana de edad, pero la abundancia de Firmicutes y Proteobacteria era mayor en comparación con los nacidos por parto vaginal. En cuanto al género, solo había tres géneros diferentes a la edad de un año, y el parto por cesárea se asociaba con una mayor abundancia relativa de un género perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* y *Escherichia/Shigella*. Se identificó un perfil microbiano que permitía predecir el tipo de nacimiento a la semana, al mes y al año, y los niños que habían nacido por cesárea y que conservaban una firma de



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



Fotografía: Shutterstock

♦♦♦ Korpela K, Helve O, Kolho K-L, Saisto T, *et al.* Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell* 2020; 183: 324-34. ♦♦♦

microbiota intestinal de cesárea a la edad de un año, presentaban un riesgo tres veces mayor de padecer asma a la edad de seis años. Este mayor riesgo de asma mejoró en los niños nacidos por cesárea cuya microbiota a la edad de un año se parecía a la de los niños nacidos por parto vaginal, lo que indicaba que una maduración sana de una microbiota intestinal disbiótica provocada por una cesárea puede mejorar parte del riesgo de padecer asma asociado al parto por cesárea.

♦♦♦ Stokholm J, Thorsen J, Blaser MJ, *et al.* Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2020; 12, eaax9929. ♦♦♦



## MICROBIOTA CUTÁNEA

### PERFILES DE MICROBIOTA CUTÁNEA EN FUNCIÓN CON LA EDAD

El envejecimiento intrínseco de la piel es un proceso de envejecimiento natural determinado por factores internos, mientras que el fotoenvejecimiento es el envejecimiento acelerado de la piel causado por una exposición repetida a la radiación ultravioleta (UV). Se sabe poco sobre la manera en que influye la microbiota cutánea en el proceso de envejecimiento (ya sea natural o por fotoenvejecimiento), así como sobre los efectos de los microbios de la piel según la edad en sendos procesos de envejecimiento. Para responder a esta cuestión, los autores analizaron 160 muestras de piel de las mejillas y el abdomen de 80 personas de distintas edades para describir perfiles de microbiota según la edad. Observaron que la abundancia de *Cyanobacteria* era superior en el grupo de niños y estaba asociada a un menor daño cutáneo causado por los rayos UV y pigmentación. En jóvenes y adultos, *Staphylococcus*, *Cutibacterium* y *Lactobacillus* mejoraron la barrera cutánea y protegieron frente al fotoenvejecimiento. Es posible que *Cutibacterium* module las respuestas inmunitarias, suprima la inflamación y ralentice los procesos de envejecimiento. En personas jóvenes y adultos, puede que *Staphylococcus* proteja del enveje-



Fotografía: Shutterstock

cimiento cutáneo intrínseco y mantenga la homeostasis de la microbiota cutánea. Los autores sugieren que estos hallazgos pueden tener un gran valor clínico y en la innovación, y que el desarrollo y la utilización de reguladores microbianos de la homeostasis de la piel puede reducir la incidencia de enfermedades cutáneas relacionadas con la edad.

...

Li Z, Bai X, Peng T, et al. New insights into the skin microbial communities and skin aging. *Front Microbiol* 2020; 11: 565549.



### EL ISOMERATO DE SACÁRIDO MODULA LA MICROBIOTA CUTÁNEA

Existen muchos factores intrínsecos, extrínsecos y relacionados con el anfitrión que modulan la microbiota cutánea. Los productos de limpieza de la piel, como los jabones sólidos o líquidos y los detergentes, tienen un impacto en la microbiota cutánea. El isomerato de sacárido (IS) es un hidratante de origen vegetal similar a la fracción natural de carbohidratos de la capa superior de la piel. El IS se une a la piel con más fuerza que otros ingredientes humectantes y mantiene la piel hidratada durante más tiempo del habitual. Los investigadores realizaron un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y

controlado con placebo para estudiar de qué manera afecta la limpieza con jabón líquido que contiene IS a la microbiota cutánea a lo largo del tiempo. De entre los organismos posiblemente beneficiosos, *Paracoccus marcusii* se asoció de forma positiva con la formulación activa. Esta bacteria produce astaxantina de manera natural, un potente carotenoide antioxidante con posibles efectos positivos en la salud. *P. marcusii* también es un posible degradador de hidrocarburos poliaromáticos carcinógenos y un productor de biosurfactantes que puede desempeñar un papel crucial para mantener una piel

sana. La limpieza con IS redujo, además, la abundancia de bacterias corineformes (*Brevibacterium casei* y *Rothia mucilaginosa*), relacionadas con infecciones cutáneas y representa un beneficio sin caracterizar de la formulación activa del jabón. Estos resultados sugieren que la limpieza de la piel con IS puede tener efectos beneficiosos en la microbiota cutánea.

...

Sfriso R, Claypool J. Microbial reference frames reveal distinct shifts in the skin microbiota after cleansing. *Microorganisms* 2020; 8: 1634.



## MICROBIOTA VAGINAL

### ❖ PREECLAMPSIA GRAVE Y MICROBIOTA

La preeclampsia grave (PEG) es un trastorno hipertensivo del embarazo que puede ocasionar graves complicaciones tanto para el bebé como para la madre. Se caracteriza por hipertensión y manifestaciones de trastornos multiorgánicos. Aún no se conoce la función que puede desempeñar la microbiota vaginal en la patogénesis de la PEG. El presente estudio reveló que las mujeres con PEG presentaban una mayor abundancia relativa de *Prevotella bivia* (Pb) vaginal. Pb es una especie bacteriana anaerobia gramnegativa que antiguamente se asociaba a la enfermedad inflamatoria pélvica y a la vaginosis bacteriana. Estudios anteriores demostraron que la obesidad era un factor de riesgo para la PEG y que la microbiota vaginal de mujeres obesas se caracterizaba por una mayor diversidad y predominancia de *Prevotella* spp. En este estudio, el Índice de Masa Corporal (IMC) era el predictor más importante de la PEG y los autores sugieren que la mayor abundancia relativa de Pb en las bacterias vaginales, que está estrechamente regulada por el IMC, puede estar involucrada en la patogénesis de la PEG.

Lin CY, Lin CY, Yeh YM, et al. Severe preeclampsia is associated with a higher relative abundance of *Prevotella bivia* in the vaginal microbiota. *Sci Rep* 2020; 10: 18249.

### ❖ EL MOCO CERVICAL ES ESENCIAL PARA LA SALUD REPRODUCTIVA FEMENINA

Esta revisión aborda los conocimientos actuales sobre el moco cervicovaginal (MC) y el tapón mucoso cervical (TMC) y las interacciones entre el moco del aparato genital femenino y las comunidades microbianas, tanto en situación fisiológica como en presencia de vaginosis bacteriana. El moco cervical (MC) es clave para la salud femenina: protege el epitelio vaginal y ayuda a preservar la fertilidad y la fecundidad. En este estudio, los autores evaluaron su función en situación fisiológica, así como en caso de vaginosis bacteriana. Durante el embarazo, se forma un tapón mucoso cervical (TMC) para impedir que los microbios vaginales accedan al útero, y protege al feto frente a los patógenos. El tapón mucoso contiene moco, compuestos antimicrobianos y células inmunitarias. La microbiota vaginal normal se caracteriza por una dominancia de *Lactobacillus* spp. Para la salud vaginal es necesario que haya una cooperación continua entre la microbiota vaginal, el MC y las células del anfitrión. Esto incluye una acidificación por ácido láctico, la producción de especies de oxígeno reactivo, la interacción entre mucinas y células, y la difusión de células de señalización. La vaginosis bacteriana, que puede producir un parto prematuro, se caracteriza por la disminución de *Lactobacilli*, lo que conduce al deterioro de la función de barrera vaginal. Se ha encontrado un tapón mucoso cervical más corto, más permeable y menos mucoadhesivo en mujeres con alto riesgo de parto prematuro, en comparación con otras con bajo riesgo. Además de mediante antibióticos administrados por vía oral o vaginal, la vaginosis bacteriana puede tratarse restaurando la flora vaginal de *Lactobacillus*. En conclusión, el MC es crucial para la fertilidad y protege frente a la vaginosis bacteriana e infecciones de transmisión sexual, que aumentan el riesgo de infertilidad y de partos prematuros.

Lacroix G, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. The cervicovaginal mucus barrier. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8266.



## ACTUALIDADES

# ❖ INSTITUTO DE MICROBIOTA BIOCODEX

### EL MICROBIOTA INSTITUTE AHORA EN TWITTER PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Últimas publicaciones científicas, entrevistas a expertos, dossiers temáticos con contenidos actualizados, informes de congresos en directo... En la nueva cuenta de Twitter del Microbiota Institute (@Microbiota\_Inst) podrá encontrar y compartir todas las novedades sobre la microbiota. Un hilo de Twitter 100 % dedicado a los profesionales sanitarios con contenidos científicos de calidad y actualizados... ¡para compartir! Esta cuenta de Twitter, respaldada por el conocimiento científico del Microbiota Institute, alimenta una ambición: constituir y desarrollar una gran comunidad internacional de profesionales sanitarios en torno a la microbiota. Únase a la comunidad de profesionales de la microbiota.

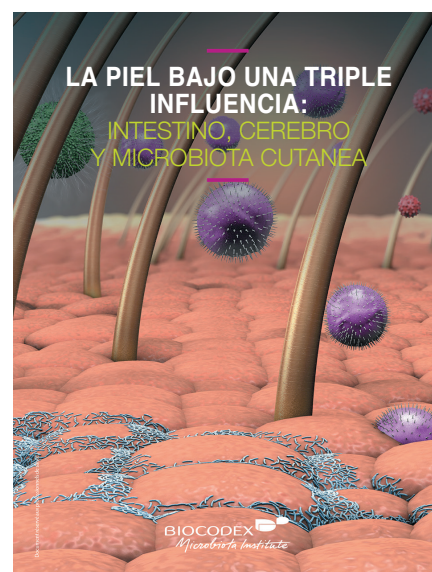
En sus marcas,  
listos, ¡a tuitear con  
@Microbiota\_Inst !



### DOSSIER MICROBIOTA CUTÁNEA: LA PIEL DESDE TODOS LOS ÁNGULOS

El Microbiota Institute ha publicado un nuevo dossier temático dedicado a uno de los órganos más grandes del cuerpo humano: la piel y su ecosistema microbiano. Las funciones de la piel son múltiples: separa el medio interno corporal del externo, protege de los rayos UV, contribuye a la termorregulación, permite las sensaciones del tacto, absorbe y sintetiza compuestos. Además, alberga una compleja comunidad de microorganismos. Este dossier destinado a profesionales sanitarios, ofrece una tabla exhaustiva con el estado actual de los conocimientos relativos a la microbiota cutánea, cuestiona los microorganismos implicados y detalla los mecanismos de acción planteados, que van mucho más allá del medio cutáneo, ya que puede que impliquen a la microbiota intestinal y al cerebro.

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/servicios/publicaciones/archivo-tematico/la-piel-bajo-una-triple-influencia-intestino-cerebro-y-microbiota-cutanea>



**Editores:****Dr. Maxime Prost, MD***Director de asuntos médicos Francia***Marion Lenoir, PhD***Responsable de asuntos médicos internacionales***Equipo editorial:****Perrine Hugon, PharmD, PhD***Responsable de la comunicación científica de la microbiota***Olivier Valcke***Director de Relaciones Públicas y Editorial***Emilie Fargier, PhD***Responsable de la comunicación científica de la microbiota***Síntesis:****Dra. Dorota Czerucka, PhD***Biología médica, Equipo de ecosistemas e inmunidad, Centro científico de Mónaco, Mónaco***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***Microbiota y Covid-19:****Prof. Tao Zuo***Instituto de Investigación de Gastroenterología SYSU, Instituto de Gastroenterología de Guangdong, Sexto Hospital Afiliado de la Universidad Sun Yat-Sen, Guangzhou, China***De vuelta del congreso:****Prof. Magnus Simrén***Departamento de Medicina Molecular y Clínica, Instituto de Medicina Academia Sahlgrenska, Universidad de Gotemburgo, Gotemburgo, Suecia***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: Science Photo,  
Bacteroides fragilis*

**BIOCODEX**   
*Microbiota Institute*