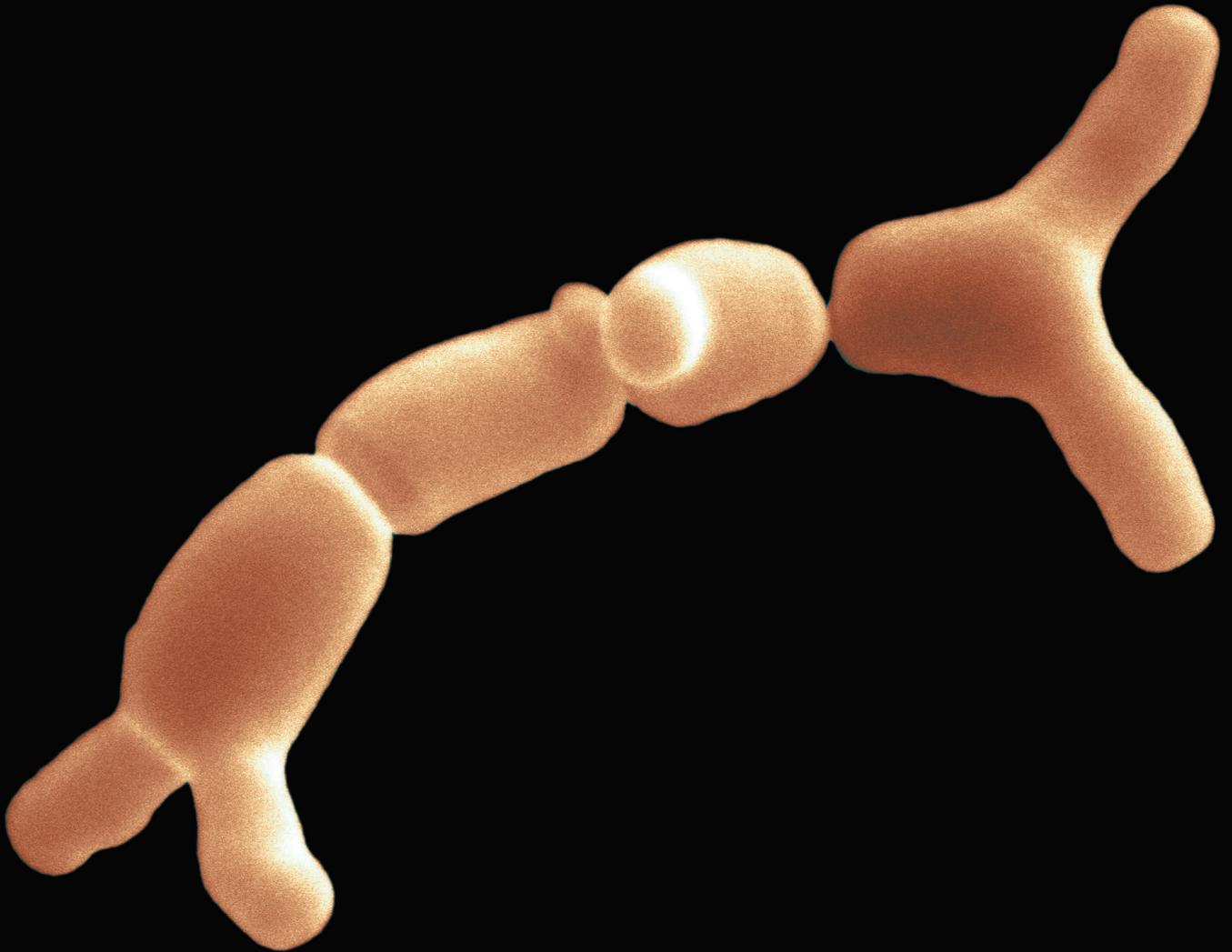


MICROBIOTA

8  BIODEX NEWSLETTER | OCTUBRE 2019



ÍNDICE



EDITORIAL



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



Camille Aubry, PhD
*Responsable de Asuntos Médicos
Internacionales*

UNA ALTERACIÓN Y UNA REDUCCIÓN DE LA DIVERSIDAD MICROBIANA PUEDEN FAVORECER LA OBESIDAD Y LA INFLAMACIÓN METABÓLICA

Estimados lectores: La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que representa un riesgo para la salud. La obesidad, definida por el índice de masa corporal (IMC), afecta de forma indiscriminada a adultos y niños, a hombres y mujeres, de países con niveles de renta altos y bajos.

La prevalencia de esta enfermedad casi se ha triplicado entre 1975 y 2016, por lo que se ha convertido en uno de los principales retos de la salud pública del siglo XXI. Para prevenirla, la OMS ha lanzado desde hace varios años campañas y planes de acción destinados a sensibilizar sobre esta enfermedad y su prevención a las poblaciones y gobiernos de diferentes países... por desgracia sin éxito: hasta el momento ningún país ha conseguido frenar el fenómeno.

La obesidad se produce por un desequilibrio entre la cantidad de calorías consumidas y gastadas, inducida y/o reforzada por una alimentación a base de aportaciones hipercalóricas y ricas en lípidos, alimentos procesados y un modo de vida sedentario caracterizado por una actividad física reducida. Además de haber sido reconocida como una discapacidad potencial en el entorno laboral por el Tribunal de Justicia de la Unión Europea en 2014, la obesidad tiene múltiples consecuencias sobre la salud.

Desde hace varios años existe el concepto de «síndrome metabólico», un término que agrupa patologías no transmisibles como la obesidad, las alteraciones de la homeostasis glucídica (la intolerancia oral a la glucosa, la resistencia a la insulina, la alteración de la glucemia en ayunas y la diabetes de tipo 2), las alteraciones de la homeostasis lipídica (dislipemias) y otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión). Este síndrome metabólico duplica el riesgo de mortalidad precoz y triplica el de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

En su síntesis, la profesora Yolanda Sanz (Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, Valencia, España) explica la relación existente entre enfermedades metabólicas y microorganismos intestinales, que desempeñan una función primordial en la metabolización de los nutrientes, la regulación de la absorción de azúcares y lípidos, la síntesis de las hormonas intestinales, la regulación de la barrera intestinal y las respuestas inmunitarias. La profesora demuestra que una alteración y una reducción de la diversidad microbiana pueden favorecer la obesidad y la inflamación metabólica –y conducir así a comorbilidades graves–, y que una alimentación rica en fibra, al igual que el trasplante de la microbiota fecal y ciertos probióticos son pistas para la prevención de las enfermedades metabólicas por modulación de la microbiota intestinal.

Otra patología en la que está implicada la microbiota es la enfermedad de Parkinson. El profesor Harry Sokol (Hospital Saint-Antoine, París, Francia), presenta los resultados de un estudio publicado en 2019 en *Science*, que deja entrever en ciertos pacientes la posibilidad de modular la eficacia de la levodopa al actuar sobre la microbiota.

Además de estas prometedoras perspectivas de «fármaco-microbiómica», el profesor Emmanuel Mas (Hospital de Niños, Toulouse, Francia), comenta unos trabajos recientes publicados en *Lancet*, que evocan la función predictiva de la microbiota, que se debe tener en cuenta a partir de ahora en las elecciones terapéuticas de los niños diagnosticados con una rectocolitis hemorrágica.

¡Feliz lectura!



Fotografía: Shutterstock.

SÍNTESIS

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS

La obesidad es uno de los mayores retos a los que se enfrenta la salud pública en el siglo XXI por su alta prevalencia y su implicación en el desarrollo de multitud de enfermedades no transmisibles (síndrome metabólico o MetS, y *diabetes mellitus* de tipo 2 o T2DM). Las pruebas de la función que desempeñan las alteraciones de la microbiota intestinal, en parte debido a dietas poco saludables, en los mecanismos que vinculan la obesidad con la inflamación y la disfunción metabólica, abren nuevas oportunidades para un mejor entendimiento de la etiología de la enfermedad y para el diseño de estrategias de abordaje. En este último ámbito, las vías de investigación incluyen en particular a los trasplantes de microbiota fecal (TMF), los ingredientes alimenticios destinados a nutrir nuestros microorganismos beneficiosos (como las fibras prebióticas) y las bacterias indígenas (conocidas como probióticos) que pueden proporcionar los microorganismos beneficiosos que le faltan a nuestro intestino. Los elementos disponibles son prometedores, pero aún hay trabajo que hacer para identificar las bacterias intestinales efectoras que ayudarán a reprogramar y prevenir la obesidad, y que permitirán personalizar dietas con el objetivo de optimizar las funciones metabólicas de nuestros microbios intestinales.



Por el Prof. Yolanda Sanz
Grupo de Investigación sobre Ecología Microbiana, Nutrición y Salud en el Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC), Valencia, España

OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES

La obesidad es una epidemia mundial que ningún país ha sido capaz de invertir a día de hoy. La prevalencia global de obesidad se ha triplicado en los Estados Unidos y en muchos países europeos desde los años 1980, lo que convierte a esta enfermedad en uno de los mayores retos para la salud pública del siglo XXI [<http://www.who.int>]. De hecho, la obesidad presenta altas tasas de comorbilidades, lo que supone un factor de riesgo importante para la aparición de multitud de enfermedades no transmisibles. La resistencia a la insulina provocada por la obesidad se considera un factor causal clave del síndrome metabólico, que a menudo conlleva una disfunción de las células β pancreáticas, y que acaba por desencadenar la aparición de DM2 [1].

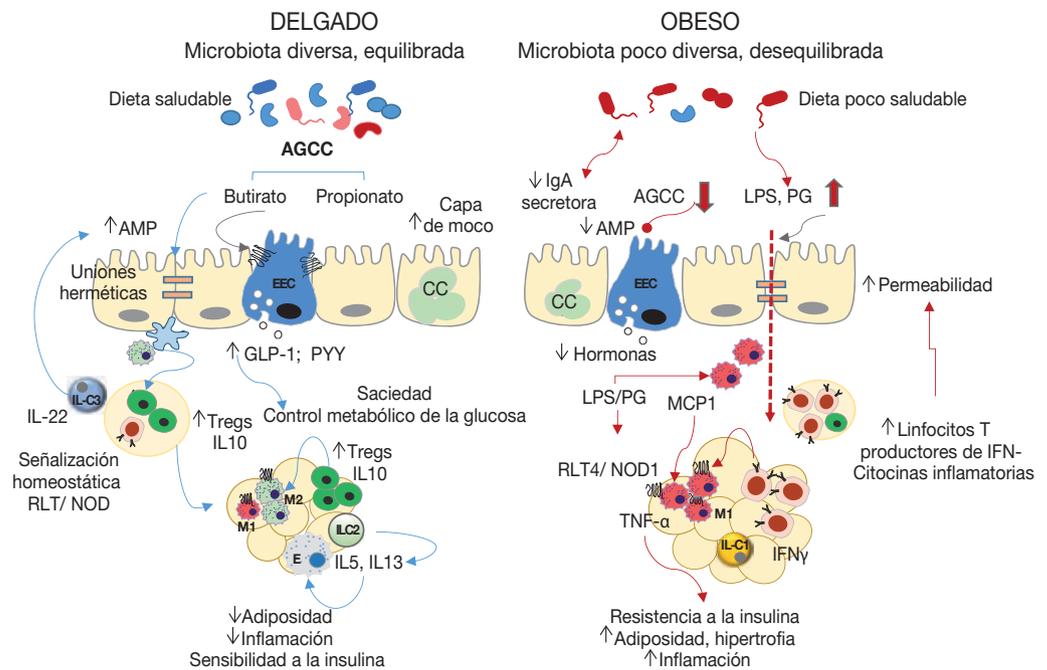
INFLAMACIÓN METABÓLICA: DE LA OBESIDAD A LAS COMORBILIDADES CRÓNICAS

Actualmente, se ha documentado ampliamente que el estado inflamatorio crónico asociado a la obesidad y relacionado causalmente con complicaciones metabólicas afecta al tejido adiposo y a otros órganos, como el cerebro, los músculos, el hígado, el páncreas y los intestinos, y que muestran diferentes particularidades [1, 2]. Concretamente, la implicación del sistema inmunológico intestinal y los microbios que crecen ante la exposición a dietas poco saludables han surgido recientemente como factores adicionales de inflamación metabólica asociada a la obesidad y podrían representar, a su vez, objetivos terapéuticos [2, 3].

► FIGURA 1

Representación esquemática de la función de la microbiota intestinal y la alimentación en la inflamación relacionada con la obesidad

AGCC: ácidos grasos de cadena corta
 LPS: lipopolisacárido
 PG: péptidoglucano
 slgA: inmunoglobulina A secretora
 AMP: péptidos antimicrobianos producidos por células de Paneth
 ECC: células enteroendocrinas
 CC: Células caliciformes productoras de moco
 GLP-1: péptido semejante al glucagón 1
 PYY: péptido tirosina tirosina
 IL: interleucinas
 Tregs: linfocitos T reguladores
 M1: macrófagos activados clásicamente
 M2: macrófagos antiinflamatorios o activados alternativamente
 CL: célula linfocitoide innata
 RLT: receptor de linfocitos T
 NOD: Receptor de proteínas con dominio de oligomerización por unión de nucleótidos



¿CUÁL ES LA IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL?

La implicación de la microbiota intestinal en la obesidad se ha deducido en parte gracias a estudios observacionales que han registrado casos de disbiosis en personas obesas frente a personas delgadas en evaluaciones transversales. La evidencia de los cambios en la microbiota intestinal durante intervenciones de tipo dietético, médico o quirúrgico destinadas a la pérdida de peso y para mejorar las complicaciones metabólicas ha permitido establecer relaciones similares en las que la obesidad se asociaba con una disminución de la diversidad de especies y un aumento de los taxones de bacterias como Proteobacteria (enterobacterias) y *Bilophila*

wadsworthia. Contrariamente, los fenotipos metabólicos sanos a menudo se asociaron con un aumento de la proporción de los filos Bacteroidetes, de la relación Bacteroidetes/Firmicutes o de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* o *Christensenella* [4, 5]. Sin embargo, los hallazgos no fueron completamente congruentes entre los estudios, en parte por la heterogeneidad de los estudios y las limitaciones metodológicas. Otros metaanálisis han indicado que el único biomarcador que podía generalizarse para la obesidad era una diversidad reducida de especies bacterianas [6]. Además, las personas obesas probablemente tampoco tienen todas el mismo patrón disbiótico, especialmente si se tiene en cuenta la elevada variabilidad interindividual de la microbiota y la complejidad de los fenotipos metabólicos (obesidad con y sin otras complicaciones). Más recientemente, se ha descubierto que las alteraciones de la microbiota intestinal que preceden el desarrollo de la obesidad han sido identificadas como agentes causales de la enfermedad. Cabe destacar un estudio longitudinal reciente que muestra que una diversidad reducida de especies bacterianas, vinculada a dietas poco saludables, ofrece unas condiciones favorables a la proliferación de Proteobacteria (enterobacterias), que precede la aparición de sobrepeso, según se observó durante un seguimiento de 4 años realizado en niños [7].

Se ha obtenido una prueba aún más definitiva de la función causal de la microbiota en la

definición del fenotipo metabólico de la persona gracias al TMF. Al transferir la microbiota disbiótica de personas enfermas a nuevos receptores animales, la mayoría de estos experimentos han mostrado que el TMF era suficiente para replicar el fenotipo metabólico del donante (delgado u obeso) [8].

MECANISMOS DE ACCIÓN EN LOS QUE INTERVIENE LA MICROBIOTA

La microbiota intestinal influye en el metabolismo de la energía gracias a su capacidad para aumentar la capacidad humana para metabolizar nutrientes y extraer calorías de la alimentación, así como para regular la absorción de glúcidos y lípidos y su depósito en los tejidos periféricos [8]. Los microbios intestinales y sus productos metabólicos también intervienen en la regulación del sistema enteroendocrino, por ejemplo, a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta, que inducen la síntesis de hormonas intestinales (p. ej.: GLP-1, PYY) que actúan mediante vías endocrinas y neuronales que regulan el apetito, la ingesta de alimentos y el metabolismo de la glucosa [9]. Además, la microbiota intestinal es un importante regulador de la barrera intestinal y del sistema inmunológico, cuyas alteraciones están implicadas en la inflamación de baja intensidad y la resistencia a la insulina, relacionadas con la obesidad, como se detalla a continuación y se esquematiza en la (Figura 1) [2,3].

El biomarcador microbiótico más frecuente asociado a la obesidad es una diversidad reducida de especies bacterianas, que también podría predisponer a padecer obesidad, inflamación crónica y complicaciones metabólicas.



Es probable que no se pueda identificar un único patrón de disbiosis intestinal en la obesidad, ya que puede depender de las complicaciones metabólicas subyacentes y otros rasgos biológicos y ambientales de la persona.

FUNCIONAMIENTO DEFICIENTE DE LA BARRERA MUCOSA EN LA OBESIDAD

Una alimentación desequilibrada provoca deficiencias en la barrera mucosa intestinal afectando a su penetrabilidad y favoreciendo la translocación de los componentes bacterianos, como el lipopolisacárido bacteriano (LPS) y el peptidoglicano o incluso microorganismos enteros, que pueden activar la inmunidad innata en los órganos metabólicamente activos. Se atribuye una barrera mucosa intestinal deficiente a la inflamación local causada por dietas ricas en grasas saturadas y la disbiosis que provocan, así como a trastornos en la capa de moco [10] y en la producción de péptidos antimicrobianos por las células de Paneth (Reg3 γ , lisozima 1) [11]. Por ejemplo, se ha observado que un aumento de los niveles séricos de LPS (conocida como «endotoxemia metabólica») causaba obesidad y disfunción metabólica en modelos animales y que se asociaba con un índice de masa corporal elevado, una dieta rica en grasas, inflamación posprandial y un riesgo de DMT2 en humanos. Esto puede verse favorecido por la proliferación de bacterias gramnegativas como las enterobacterias, que son una fuente de LPS ante una dieta rica en grasas. Los LPS podrían activar la inmunidad innata en el intestino y más allá, e inducir el reclutamiento de células inmunitarias inflamatorias en tejidos metabólicos, como los macrófagos. Las dietas ricas en grasas saturadas también podrían promover el crecimiento de otras bacterias gramnegativas como *Bilophila wadsworthia*, que genera ácido sulfhídrico, un metabolito tóxico para los enterocitos que conduce a una hiperpermeabilidad intestinal, inflamación y disfunción metabólica [12]. Por último, es posible que una dieta rica en grasas

(DRG) también aumente los peptidoglicanos circulantes, probablemente debido a los cambios provocados por la dieta en la expresión del péptido antimicrobiano lisozima 1, que hidroliza los componentes de las paredes celulares bacterianas. Según el tipo de peptidoglicano, pueden actuar como ligandos de Nod1 de macrófagos proinflamatorios del tejido adiposo o del hígado, causando resistencia a la insulina, mientras que los efectos opuestos parecen producirse en las células beta del páncreas, posiblemente como un mecanismo de compensación [13].

TRASTORNO DE LA REGULACIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNOCOMPETENTES INTESTINALES EN LA OBESIDAD

Al igual que otros órganos metabólicos, incluidos el tejido adiposo y el hígado, se ha observado una degradación de la homeostasis inmunológica en el intestino durante la obesidad. En la obesidad causada por la alimentación existen varios subconjuntos de células inmunitarias innatas y adaptativas en el intestino que adoptan un fenotipo proinflamatorio, demostrado principalmente por un aumento de macrófagos proinflamatorios y citocinas (IFN γ). Paralelamente, se producen reducciones en las proporciones de linfocitos T reguladores y de células linfoides innatas (CLI) de tipo 3 productoras de IL-22, que ayudan a mantener la integridad de la mucosa y la homeostasis intestinal en personas delgadas [2,3]. Algunas de estas alteraciones se invierten mediante la disminución de la microbiota (*p. ej.*: con un tratamiento antibiótico) o la administración de, por ejemplo, Bifidobacterias específicas que también restauran la disbiosis intestinal causada por la alimentación en la obesidad, reforzando el papel causal de la microbiota intestinal en la inflamación metabólica [3]. Además, las células inmunitarias intestinales IgA⁺ actúan como mediadores mucosos de la regulación glicémica sistémica en la obesidad causada por una alimentación rica en grasas. Este tipo de dieta reduce el número de células inmunitarias IgA⁺ e IgA secretoras. La reducción de IgA podría reforzar los efectos de la dieta rica en grasas y añadir otro nivel de desestabilización para la comunidad bacteriana, relacionado con el aumento de la permeabilidad intestinal y la inflamación del tejido adiposo [14].

QUÉ IMPACTO PODRÍA TENER LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

TMF: un estudio clínico mostró que la sensibilidad a la insulina podía mejorar en pacientes con síndrome metabólico 6 semanas después de haber recibido un trasplante de microbiota intestinal de un donante delgado y sano [5]. Además, se observó un aumento en la diversidad microbiana y una abundancia de las bacterias productoras de butirato. En otro estudio realizado en personas con síntomas de síndrome metabólico que recibieron la microbiota de pacientes que respondían bien a la cirugía bariátrica, se observaron cambios en la expresión de los receptores de dopamina, lo que podría justificarse por un mejor control de la ingesta de alimentos, pero no confirmó los efectos en la resistencia a la insulina*. Se han registrado muchos otros ensayos para evaluar los efectos del TMF en la obesidad, pero los resultados aún no se han publicado [5]. Por lo tanto, la evidencia científica que apoya el uso de esta estrategia para abordar las complicaciones de la obesidad todavía es muy limitada.

Fibras vegetales. Las dietas con ingesta de fibra por encima de las recomendaciones actuales (25 g/día para adultos) mejoran el mantenimiento del peso y reducen el riesgo de cardiopatía coronaria y DMT2, según un amplio corpus de pruebas en humanos. Algunos de los efectos de estas fibras se deben a sus propiedades físico-químicas (*p. ej.*: indigestibilidad, viscosidad, etc.), que contribuyen a reducir las respuestas glucémicas y el consumo de



Una disbiosis intestinal mantenida por dietas poco saludables contribuye a la desregulación del sistema inmunológico intestinal, lo que constituye un factor adicional de inflamación metabólica asociada a la obesidad y además representa un objetivo terapéutico.

▼ TABLA 1

Ejemplos de ensayos clínicos recientes destinados a probar los efectos de la primera generación de probióticos en la salud metabólica.

CEPA BACTERIANA	GRUPO/DURACIÓN DEL ESTUDIO	HALLAZGOS PRINCIPALES	REFERENCIA
<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	Adultos obesos y con sobrepeso/12 semanas	↓ Grasa visceral y peso corporal	[16]
<i>Bifidobacterium animalis</i> 420	Adultos obesos y con sobrepeso/6 meses	↓ Grasa corporal en pacientes que finalizaron el estudio; sin efectos en la permeabilidad ni marcadores de inflamación	[17]
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> CECT 7765	Niños obesos con resistencia a la insulina/12 semanas	↑ Colesterol HDL ↓ Marcadores de inflamación	[18]

▼ TABLA 2

Ejemplos de ensayos clínicos recientes destinados a probar los efectos de la segunda generación de probióticos en la salud metabólica

CEPA BACTERIANA	GRUPO/DURACIÓN DEL ESTUDIO	HALLAZGOS PRINCIPALES	REFERENCIA
<i>Bacteroides uniformis</i> CECT 7771	Ensayo preclínico en ratones con obesidad causada por la alimentación	↓ Aumento de peso corporal y de masa grasa ↑ Tolerancia a la glucosa ↓ Inflamación	[5]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Ensayo preclínico en ratones con obesidad causada por la alimentación	↓ Aumento de peso corporal y de masa grasa ↓ Inflamación Sin efectos en la glucosa o la insulina	[19]
<i>Christensenella minuta</i>	Ratones sin gérmenes colonizados con heces de donantes humanos más <i>C. minuta</i>	↓ Adiposidad ↑ Diversidad de la microbiota intestinal	[4]
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Ensayo clínico en voluntarios con sobrepeso/obesos con resistencia a la insulina/3 meses	↑ Sensibilidad a la insulina ↓ Insulina sérica, colesterol total y LPS Muertos (pasteurización)	[20]

energía, así como a mejorar el perfil lipídico de la sangre. Otros efectos podrían estar producidos por su impacto en la microbiota intestinal de la persona, que fermenta fibras que generan metabolitos como ácidos grasos de cadena corta (AGCC: butirato, propionato, etc.) con un papel activo en el metabolismo del hospedador. Los AGCC inducen la producción de péptidos enteroendocrinos (GLP-1, GLP-2, PYY) que refuerzan la barrera intestinal, inducen saciedad, mejoran el metabolismo de la glucosa y ejercen efectos antiinflamatorios en la obesidad. La ingesta de fibra también aumenta la diversidad de la microbiota intestinal que se asocia a un fenotipo metabólico saludable. Además, los efectos benéficos de las fibras dependen no solo del tipo y de la cantidad de fibras, sino

también de la estructura de la microbiota de la persona, de su diversidad y de la presencia o ausencia de especies bacterianas específicas implicadas en su utilización [15]. Todo esto apunta a la necesidad de avanzar hacia unas recomendaciones alimenticias más personalizadas [15].

Bacterias beneficiosas: primera y segunda generación de probióticos: la mayoría de estudios clínicos sobre eficacia se han realizado con cepas bacterianas tradicionalmente utilizadas como probióticos para humanos, «primera generación de probióticos», que se compone básicamente de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. En la **Tabla 1** se recogen algunos ejemplos, aunque se pueden encontrar muchos más en la literatura, con resultados positivos y

negativos. También se han hecho algunos intentos de aislar nuevas especies bacterianas de la microbiota humana indígena, constantemente asociada con un fenotipo metabólico sano, con vistas a crear una «segunda generación de probióticos». Estos podrían ayudarnos a proporcionar a nuestra microbiota intestinal los microorganismos que le faltan. La **Tabla 2** recoge algunos de los estudios realizados en modelos animales (ensayos preclínicos) y el único realizado en humanos hasta el momento.

CONCLUSIÓN

La evidencia científica confirma la función que desempeñan las alteraciones de la microbiota intestinal en la obesidad y las complicaciones metabólicas, en parte debido a dietas poco saludables. La inflamación intestinal se presenta como un factor de inflamación sistémica en la obesidad. Este proceso se modula mediante la microbiota y la alimentación, que juntas representan tanto una causa como un objetivo terapéutico. Los ensayos experimentales han ofrecido una prueba de concepto de que una «microbiota sana», unas bacterias intestinales específicas, o las fibras vegetales que potencian sus funciones, pueden ser importantes en el abordaje de la obesidad. Para avanzar más en el desarrollo de soluciones tangibles para la obesidad, aún son necesarios más esfuerzos para identificar las bacterias intestinales efectoras que colaboran en la reprogramación de la obesidad y para personalizar las dietas con vistas a optimizar las funciones de la microbiota intestinal en beneficio de nuestra salud metabólica.

*(www.mynewgut.eu, no publicado).

Referencias

1. Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152: 673-84. - 2. Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. *Cell Metab* 2016; 23: 413-26. - 3. Sanz Y, Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 291-317. - 4. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159: 789-99. - 5. Romani-Pérez M, Agustí A, Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 484-491. - 6. Sze MA, Schloss PD. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome. *MBio* 2016; 7: e01018-16. - 7. Rampelli S, Guenther K, Turroni S, et al. Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Commun Biol* 2018; 1: 222. - 8. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535: 56-64.1. - 9. Mulders RJ, de Wit KCG, Schéle E, Dickson SL, Sanz Y, Adan RAH. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes Rev* 2018; 19: 435-51. - 10. Schroeder BO, Birchenough GMH, Ståhlman M, et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 27-40.e7. - 11. Everard A, Geurts L, Caesar R, et al. Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nat Commun* 2014; 5: 5648. - 12. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63. - 13. Stojanović O, Trajkovski M. Microbiota guides insulin trafficking in beta cells. *Cell Res* 2019; 29: 603-4. - 14. Luck H, Khan S, Kim JH, Copeland JK, et al. Gut-associated IgA(+) immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nat Commun* 2019; 10: 3650. - 15. Sanz Y, Romani-Pérez M, Benítez-Pérez A, et al. Towards microbiome-informed dietary recommendations for promoting metabolic and mental health: Opinion papers of the MyNewGut project. *Clin Nutr* 2018; 37(6 Pt A): 2191-7. - 16. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 636-43. - 17. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, et al. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled trial. *EBioMedicine* 2016; 13: 190-200. - 18. Sanchez-Chordá J, Del Pulgar EMG, Carrasco-Luna J, Benítez-Pérez A, Sanz Y, Codoñer-Franch P. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 supplementation improves inflammatory status in insulin-resistant obese children. *Eur J Nutr* 2018 [Epub ahead of print]. - 19. Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med* 2017; 23: 859-68. - 20. Depommier C, Everard A, Duart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019; 25: 1096-103.



Fotografía: Shutterstock

ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

❖ PARKINSON: DESCUBRIMIENTO E INHIBICIÓN DEL METABOLISMO DE LA LEVODOPA POR LAS BACTERIAS INTESTINALES

*Comentario sobre el artículo original de Rekdal et al.
(Science 2019 [1])*



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

La microbiota intestinal humana metaboliza la levodopa (L-dopa), medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, reduciendo potencialmente la disponibilidad del medicamento y provocando efectos indeseables. Sin embargo, se desconoce cuáles son los microorganismos, genes y enzimas responsables de esta actividad en los pacientes y la sensibilidad a los fármacos inhibidores dirigidos al huésped. Aquí, los autores describen una vía interespecies para el metabolismo de la L-dopa en la microbiota intestinal. La conversión de la L-dopa en dopamina por una tirosina descarboxilasa dependiente del piridoxal fosfato por *Enterococcus faecalis* está seguida por la transformación de la dopamina en m-tiramina por una deshidroxilasa dependiente del molibdeno de *Eggerthella lenta*. Estas enzimas predicen el metabolismo de los medicamentos en microbiotas intestinales humanas complejas. El medicamento, cuyo objetivo es la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos del huésped, no evita la descarboxilación de la L-dopa por parte de la microbiota intestinal; sin embargo, los autores han identificado un compuesto que inhibe esta actividad en las microbiotas de los pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson, aumentando así la biodisponibilidad de la L-dopa en un modelo con ratones.

generada en la periferia no puede cruzar la barrera hematoencefálica y provoca efectos secundarios indeseables. Así, la L-dopa se coadministra con fármacos que bloquean su metabolismo periférico, incluida la carbidopa, que es un inhibidor del AADC. Incluso con estos medicamentos, hasta el 56 % de la L-dopa no llega al cerebro. Además, la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento por L-dopa son extremadamente heterogéneos en los pacientes afectados por Parkinson, y dicha variabilidad no puede explicarse completamente por las diferencias de metabolismo del huésped. Ciertos estudios anteriores realizados en humanos y en modelos animales han demostrado que la microbiota intestinal puede metabolizar la L-dopa [3]. La principal vía propuesta implica una descarboxilación inicial de la L-dopa en dopamina, seguida por una conversión de la dopamina en m-tiramina mediante una reacción de deshidroxilación. Aunque estas actividades metabólicas se hayan producido en muestras de microbiota intestinal, los organismos específicos, los genes y las enzimas responsables siguen siendo desconocidos. Los efectos de los inhibidores dirigidos al huésped, como la carbidopa, sobre el metabolismo microbiano intestinal de la L-dopa tampoco están claros. Para dar un primer paso hacia la comprensión de la importancia de la microbiota intestinal en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los autores han querido aclarar las bases moleculares del metabolismo microbiano intestinal de la L-dopa y de la dopamina.

¿QUÉ SABEMOS SOBRE ÉSTE TEMA?

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurológica invalidante que afecta a más del 1 % de la población mundial de más de 60 años. El principal medicamento utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson es la levodopa (L-dopa) [2]. Para

que sea eficaz, la L-dopa debe penetrar en el cerebro y convertirse en dopamina (neurotransmisor) gracias a una enzima humana, la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos (AADC). Sin embargo, el tracto gastrointestinal es también una zona importante para la descarboxilación de la L-dopa, y este metabolismo es problemático, dado que la dopamina



PUNTOS CLAVE

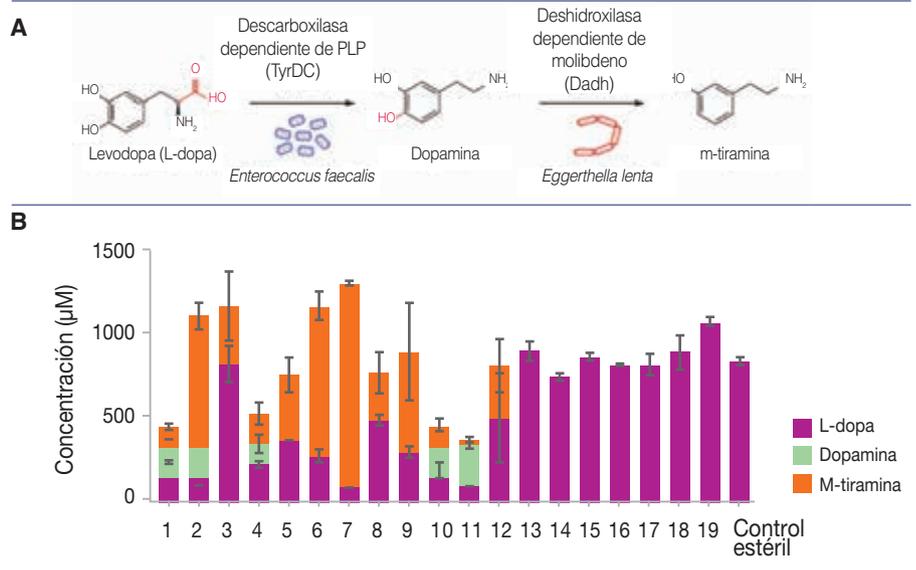
- Ciertas bacterias de la microbiota intestinal pueden metabolizar la L-dopa en dopamina y después en m-tiramina, limitando la disponibilidad de la L-dopa en el cerebro
- La microbiota está implicada en la eficacia y la toxicidad de la L-dopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson
- La utilización de un inhibidor específico del metabolismo bacteriano de la L-dopa puede permitir aumentar la biodisponibilidad de la L-dopa, y por tanto aumentar su eficacia

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS QUE APORTA ESTE ESTUDIO?

Los autores tomaron como hipótesis que la descarboxilación de la L-dopa podría necesitar una enzima dependiente del piridoxal fosfato (PLP). Seguidamente analizaron los genomas de las bacterias intestinales e identificaron una tirosina descarboxilasa conservada (TyrDC) en *Enterococcus faecalis* (Figura 1A). Ciertos experimentos genéticos y bioquímicos revelaron que TyrDC descarboxila simultáneamente la L-dopa y su sustrato preferido, la tirosina. Después, utilizaron métodos de enriquecimiento para aislar una cepa de *Eggerthella lenta* capaz de deshidroxilar la dopamina (Figura 1A). Un análisis transcriptómico permitió identificar que la enzima responsable de esta actividad es una deshidroxilasa dependiente del molibdeno (Dadh). Inesperadamente, la presencia de esta enzima en la microbiota intestinal no está correlacionada con el metabolismo de la dopamina. De hecho, es un polimorfismo genético en un nucleótido (SNP) en el gen *Dadh* el que predice la actividad. La capacidad para metabolizar la L-dopa siguiendo esta vía era variable de un individuo a otro (Figura 1B). En la microbiota intestinal de los pacientes con Parkinson, la abundancia de *E. faecalis*, de TyrDC, y del SNP de *Dadh* está correlacionada con el metabolismo de la L-dopa y de la dopamina, lo que confirma su pertinencia. Los autores demostraron a continuación que la

▼ FIGURA 1

Metabolismo de la L-dopa - A. Metabolismo esquemático de la L-dopa por las bacterias intestinales; **B.** Metabolismo de la L-dopa por la microbiota fecal de 19 humanos (ex vivo). Las muestras se cultivaron en condiciones anaeróbicas con d3-fenil-L-dopa (1mM) durante 72 horas. Concentración media \pm SEM (n = 3).



carbidopa, que inhibe el AADC humano, solo tenía un efecto mínimo en la descarboxilación de la L-dopa por *E. faecalis*, y un efecto nulo en la microbiota intestinal compleja de pacientes, lo que sugiere que probablemente este fármaco no puede impedir el metabolismo microbiano de la L-dopa *in vivo*. Dada la preferencia de TyrDC por la tirosina, los autores buscaron moléculas que «imiten» la tirosina. Identificaron la (S)- α -fluorometiltirosina (AFMT) como inhibidor selectivo de la descarboxilación bacteriana intestinal de la L-dopa. La AFMT, administrada conjuntamente la L-dopa y la carbidopa a ratones colonizados con *E. faecalis*, permitía aumentar la concentración sérica de L-dopa.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Estos resultados demuestran que la microbiota intestinal es un actor del metabolismo de la L-dopa y que puede estar implicada en su eficacia y su toxicidad. Este estudio abre la vía a la puesta a punto de biomarcadores predictivos de la eficacia y de la toxicidad de la L-dopa. Por otro lado, puesto que se han descrito los mecanismos moleculares, se puede plantear la

utilización de inhibidores específicos del metabolismo de la L-dopa por la microbiota intestinal en pacientes portadores de actividades bacterianas perniciosas en su microbiota.

CONCLUSIÓN

En ciertos pacientes la microbiota intestinal puede metabolizar la L-dopa. Es posible que esto tenga un impacto en la heterogeneidad de la eficacia y la toxicidad de este tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La utilización de inhibidores de este metabolismo bacteriano podría ser una solución. Más globalmente, este estudio es una nueva prueba de la importancia de la microbiota intestinal en la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos. Abre perspectivas prometedoras para el nuevo campo que se podría denominar «farmacomicrobiómica».

Referencias

1. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019 ; 364 : pii: eaau6323.
2. Papavasiliou PS, Cotzias GC, Düby SE, et al. Levodopa in Parkinsonism: Potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. *N Engl J Med* 1972 ; 286 : 8-14.
3. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: A metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol* 2016 ; 14 : 273-87.



Fotografía: Shutterstock

ARTÍCULO COMENTADO NIÑO

CRITERIOS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS DE RESPUESTA A UN TRATAMIENTO ESTANDARIZADO DE PROCTOCOLITIS EN NIÑOS: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO

Comentario sobre el artículo original de Hyams et al. (Lancet 2019 [1])



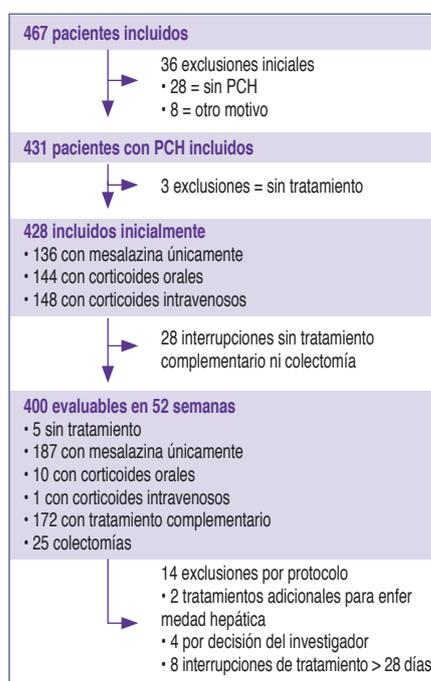
Por el Prof. Emmanuel Mas
Gastroenterología y nutrición,
Hospital de Niños, Toulouse, Francia

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS QUE APORTA ESTE ESTUDIO?

En este estudio prospectivo multicéntrico, realizado en 29 centros en Estados Unidos y Canadá entre 2012 y 2015, se seleccionaron 467 niños de entre 4 y 17 años (Figura 1). El criterio principal de evaluación era la remisión, definida por un PUCAI < 10, en la semana 52, sin más tratamiento que la

▼ FIGURA 1

Tamaño del estudio



Dada la falta de datos basados en las pruebas de eficacia terapéutica, la elección de los tratamientos para niños a los que se acaba de diagnosticar una proctocolitis hemorrágica (PCH) parece bastante aleatoria.

Es por eso que los autores han tomado como hipótesis la posibilidad de que ciertos factores clínicos, transcriptómicos y microbianos puedan predecir la evolución de la enfermedad antes del tratamiento

En este estudio de cohorte inicial, se seleccionaron pacientes de entre 4 y 17 años con PCH recientemente diagnosticada en 29 centros en Estados Unidos y Canadá. En primer lugar, los pacientes recibieron mesalazina o corticoides, según un protocolo preestablecido, con criterios para una escalada hacia inmunomoduladores (tiopurinas) o una bioterapia por anti-TNF α . Se realizó una secuenciación del ARN para definir la expresión génica rectal antes del tratamiento, y una secuenciación 16S para caracterizar la microbiota rectal y fecal. El criterio principal era una remisión sin corticoides en la 52ª semana, sin más tratamiento que la mesalazina.

¿QUÉ SABEMOS SOBRE ESTE TEMA?

Los índices clínicos, biológicos y/o endoscópicos, como el PUCAI (*pediatric ulcerative colitis activity index*), permiten clasificar la severidad de la PCH en el niño. Se distinguen las formas mínimas (PUCAI 10-30), las moderada a severas (35-60) y la severa/fulminante (≥ 65). Los 5-aminosalicilatos pueden ser eficaces en las formas

mínimas, mientras que los corticoides se utilizan en las formas moderadas; sin embargo, un cierto número de niños serán córticodependientes o refractarios y necesitarán una escalada terapéutica (hacia inmunomoduladores, e incluso anti-TNF α). Sin embargo, no existen estudios prospectivos que hayan evaluado la respuesta a un tratamiento estandarizado en el diagnóstico de la PCH.



PUNTOS CLAVE

- Las elecciones terapéuticas dependen de la severidad de la PCH (índice PUCAI, Mayo), pero también de la respuesta terapéutica a las 4 semanas
- También se deben tener en cuenta otros criterios (concentración de Hb, eosinófilos rectales, 25-OH-vitamina D)
- La integración de nuevos parámetros (expresión génica y microbiota) podría facilitar una medicina personalizada en el futuro

mesalazina (sin corticoides ni colectomía). Los autores definieron la severidad inicial como mínima (tratamiento por mesalazina o corticoides orales con PUCAI < 45) y moderada a severa (corticoides orales con PUCAI ≥ 45 o corticoides intravenosos). Además de los parámetros clínicos y biológicos habituales, este estudio evaluó la expresión génica a partir de biopsias rectales, así como el microbioma rectal y fecal antes del tratamiento.

428 niños comenzaron el tratamiento: la edad media fue de 12,7 años, con un 50 % de niñas, un 42 % de formas mínimas (PUCAI medio de 31,9 ± 12,1 DE) y un 58 % de formas moderadas a severas (PUCAI medio de 62,9 ± 13,2 DE). A las 52 semanas, 150 (38 %) de los 400 participantes evaluables estaban en remisión sin corti-

coides, de los cuales 80 (49 %) padecían una forma mínima y 70 (30 %) padecían una forma de moderada a severa (**tabla 1**).

▼ **TABLA 1**

Evolución terapéutica a las 52 semanas

	Total (n = 400)	Formas mínimas (n = 163)	Formas moderadas a severas (n = 237)
Remisión sin corticoides	150 (38%)	80 (49%)	70 (30%)
Immunosupresores	74 (19%)	18 (11%)	56 (24%)
Anti-TNFα	123 (31%)	28 (17%)	95 (40%)
Colectomía	25 (6%)	2 (1%)	23 (10%)

En otro estudio prospectivo independiente que incluía a 307 niños se validaron parámetros clínicos, biológicos y endoscópicos que estaban asociados a una remisión sin corticoides. Hay que señalar que la remisión sin corticoides se consiguió antes de 16 semanas en el caso de las formas moderadas a severas (después de lo cual ya no se obtuvo) mientras que pudo tardar hasta 52 semanas en las formas mínimas. Además, incluso algunos niños con formas muy severas pudieron obtener una remisión sin corticoides a las 52 semanas (41/133 [31 %] con PUCAI ≥ 65) y, al revés, a algunos niños que padecían una forma mínima se les administró anti-TNFα a las 52 semanas (13/90 [14 %] con PUCAI < 35).

Los autores descubrieron que 33 genes se habían expresado de manera diferente en los pacientes con una forma moderada a severa que habían conseguido una remisión sin corticoides (n = 51) o no

(n = 101). De entre estos genes, 18 estaban sobreexpresados, asociados al transporte celular y a canales; 15 estaban infraexpresados, asociados a la respuesta antimicrobiana (**Figura 2**). La vía de señalización de las α-defensinas antimicrobianas tenía la mayor asociación negativa con una remisión sin corticoides en la semana 52. Sin embargo, el conjunto de estos 33 genes se asociaba negativamente con la necesidad de una escalada terapéutica hacia los anti-TNFα.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Es importante recordar los factores predictivos de remisión sin corticoides y de escalada terapéutica determinados según los análisis multivariados.

- Los factores predictivos de una remisión sin corticoides a las 52 semanas fueron:

- PUCAI < 45, Hb ≥ 10 g/dL;
- remisión a las 4 semanas;
- expresión débil de los genes antimicrobianos;
- abundancia relativa aumentada de Ruminococcaceae y reducida de *Sutterella*.

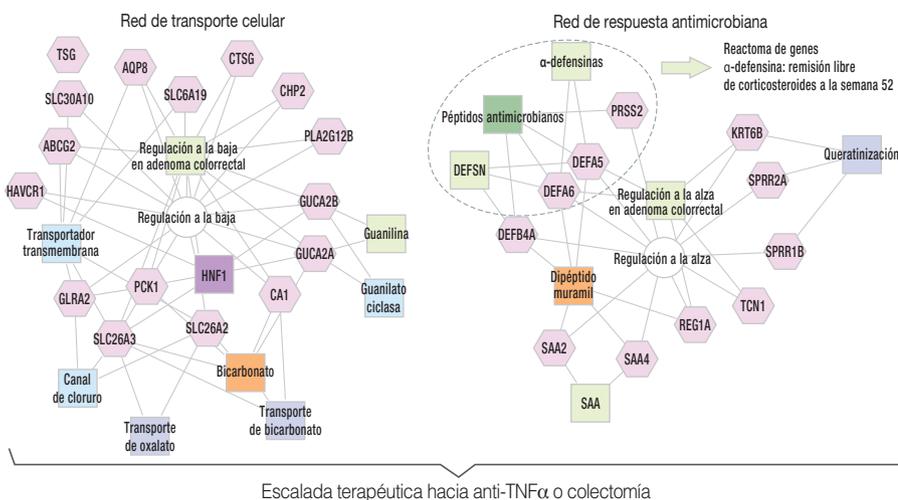
- Los factores predictivos de una escalada hacia los anti-TNFα fueron:

- índice Mayo total ≥ 11;
- número de eosinófilos en biopsias rectales < 32 por campos de gran aumento;
- 25-OH-vitamina D < 20 ng/mL;
- Hb < 10 g/dL;
- ausencia de remisión a las 4 semanas;
- disminución de los genes implicados en el transporte y de los genes antimicrobianos;
- abundancia relativa disminuida de *Oscillospira*.

▼ **FIGURA 2**

Expresión génica (ARN en biopsias rectales);

los genes están representados con formas hexagonales y las funciones con formas cuadradas



CONCLUSIÓN

Este estudio ha mostrado ciertos parámetros que hay que tener en cuenta en las elecciones terapéuticas para niños recién diagnosticados con una PCH. El análisis de la expresión de los genes rectales y de la microbiota podría ayudar a predecir la respuesta terapéutica, pero también a determinar nuevos objetivos terapéuticos

Referencia

1. Hyams JS, Davis Thomas S, Gotman N, et al. Clinical and biological predictors of response to standardized paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2019; 393: 1708-20.



NeuroGASTRO 2019

4th Biennial Meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility and Postgraduate Course on Gastrointestinal Motility

September 5th to 7th, 2019
Centro Cultural de Belém Lisbon, Portugal

DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el prof. **Fernando Man**
Gastro Health,
Buenos Aires, Argentina

FOCO SOBRE EL 4^º CONGRESO BIENAL DE LA ESNM

El 4.º Congreso Bienal de la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad (Neurogastro 2019) se celebró del 5 al 7 de septiembre en Lisboa, Portugal. Más de 400 médicos e investigadores participantes llegados de todo el mundo consiguieron que fuera un congreso excepcional, gracias a la presentación de cantidad de investigaciones recientes y de varias conferencias apasionantes.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE Y MICROBIOTA

El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad crónica que cursa con dolor y cambios en la consistencia y en la frecuencia de las heces. La influencia de composición de la microbiota intestinal ha sido objeto de estudio [1]. Se ha descrito una disminución de la diversidad alfa con

un aumento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes y una mayor abundancia de *Streptococcus* y *Ruminococcus*. A pesar de que el tratamiento del SII con probióticos aún no está totalmente listo, hay numerosos estudios que han mostrado resultados prometedores. Una proliferación bacteriana en el intestino delgado (PBID) se ha asociado con el SII en un subgrupo de pacientes y se están utilizando pruebas de aliento de malabsorción de lactulosa/glucosa para diagnosticar la PBID.

Durante un taller de Biocodex titulado «Estrategias Basadas en el Microbioma en el manejo del SII», el profesor Magnus Simren hizo hincapié en que la microbiota intestinal se ve alterada en un subgrupo de pacientes con SII. Se ha propuesto un marco de trabajo integrado de la fisiopatología del SII, en el que es posible que la microbiota intestinal interactúe con el

sistema inmunitario intestinal, la barrera epitelial y el eje intestino-cerebro. Es posible que una firma microbiana intestinal específica esté relacionada con la severidad de los síntomas del síndrome del intestino irritable. Además, los probióticos también podrían producir cambios en la hipersensibilidad visceral, disfunción neuromotora, disbiosis, alteración de la barrera intestinal e inflamación de baja intensidad. De hecho, la mayoría de los metaanálisis preconiza el uso de probióticos en el SII [2]. El problema sigue siendo determinar qué probióticos son útiles para cada paciente.

En un estudio comparativo versus placebo, *Bifidobacterium longum* (anteriormente *B. infantis*) se ha mostrado superior al placebo en la evaluación general de alivio sintomático del SII de todos los subtipos [3]. El mecanismo propuesto es



SEPTIEMBRE 2019



LISBOA, PORTUGAL

una normalización del equilibrio entre las citocinas anti y proinflamatorias Il-10 y Il-12 respectivamente.

En cuanto al manejo del SII, recientemente se ha propuesto una alimentación baja en FODMAP. El efecto a largo plazo en la composición de la microbiota y las consecuencias nutricionales deben ser objeto de más estudios. El grado de respuesta a una intervención de este tipo podría predecirse con perfiles bacterianos fecales.

Durante el congreso se presentaron muchos estudios apasionantes que abordaron el síndrome del intestino irritable y la microbiota.

El trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha convertido en un candidato prometedora en el tratamiento del SII. Sin embargo, un metaanálisis reciente [4] no ha revelado ninguna diferencia entre el placebo y el TMF. La disponibilidad de un superdonante (atlético, joven y sano, que haya tomado antibióticos tres veces en su vida) según se expuso en el estudio presentado por M. El Salhy, puede ser la clave para obtener mejores resultados.

En un poster presentado por V. Passananti, *Bifidobacterium infantis* mostró mejoría en los síntomas de pacientes que no habían respondido a una alimentación baja en FODMAP. Los resultados fueron similares para la severidad y frecuencia del dolor y para la distensión abdominal. Además, el número de casos graves de SII se redujo a la mitad. Hubo también una reducción significativa en las puntuaciones de ansiedad ($p < 0,005$) y depresión ($p < 0,006$).

D. Vera expuso un estudio sobre el efecto del probiótico *Saccharomyces boulardii* (Sb) solo o multiespecies (*Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* y *B. brevis*) en 53 pacientes con distensión y dolor abdominal. Sendos probióticos revelaron una disminución en la distensión y el dolor abdominal con un mayor efecto de Sb en el alivio del dolor abdominal ($p < 0,001$).

L. Bustos Fernández evaluó el impacto de *Saccharomyces boulardii* (Sb) en el SII D en pacientes con PBID. Se halló una tendencia a una mayor disminución del área bajo la curva (ABC) en el test de hidrógeno espirado en comparación con los valores de referencia en el grupo de pacientes Sb, con una mejora en el cuestionario de gravedad del síndrome del intestino irritable (IBS-SSS) y una nor-

malización de las heces según la escala de Bristol, en comparación con el grupo control. *Faecalibacterium prausnitzii* era más abundante en los pacientes que tenían una marcada mejoría clínica con Sb, lo que se traducía en una normalización de la consistencia de las heces (+ 120 %), un test PBID negativo con una mejora de los síntomas relacionados con el SII (+ 400 %) y una reducción del dolor abdominal (- 76,5 %). Los análisis de la microbiota revelaron modificaciones significativas de Sb y del linaje filogenético relacionado (*Saccharomyces* [+ 27 %], *Debaryomyces* [- 88 %]) y *Filobasidium* (> 1,000 %). Además, el género *Penicillium* y su linaje superior relacionado fueron 100 veces más abundantes en muestras sin PBID tras el tratamiento con Sb.

MICROBIOTA Y OBESIDAD

La función de la microbiota en la obesidad ha suscitado un gran interés al sugerir que ciertas firmas de microbiota podrían aumentar la capacidad de obtención de energía.

P. Enck insistió en el hecho de que una diversidad pobre de la microbiota intestinal podría utilizarse también como un biomarcador para la obesidad y de que una firma bacteriana específica podría conducir a las personas a preferir alimentos de alto contenido calórico. Se ha propuesto como posible causante una relación alterada de Firmicutes/Bacteroidetes, pero esta característica no es específica de la obesidad. Esta hipótesis no se ha confirmado en metaanálisis recientes [5].

Para ser relevante como un biomarcador putativo para la obesidad, la composición de la microbiota debe responder a los cambios de peso, que no siempre se observan en la cirugía bariátrica y, a la inversa, modificar la microbiota debería inducir un cambio de peso. Ni los pre/probióticos ni el TMF han logrado este objetivo.

Incluso aunque se sabe que la microbiota intestinal está implicada en la obesidad, a día de hoy no es posible encontrar una firma concreta como biomarcador. En los ensayos clínicos en humanos interfiere la alimentación diaria y otros factores como los probióticos, el ejercicio y el TMF.

LA MICROBIOTA Y EL EJE CEREBRO-INTESTINO

La microbiota intestinal desempeña una función determinante en la salud mental y se ha tratado con los denominados "psicobióticos". La utilización de probióticos, prebióticos, alimentación, el TMF y la alteración de los consorcios microbianos y sus metabolitos suponen un campo para la investigación interesante relacionado con los trastornos por estrés.

G. Clarke presentó estudios que muestran que la microbiota intestinal puede modular el volumen del núcleo amigdalino y que se observa una hipertrofia dendrítica en las neuronas de la amígdala basolateral en animales axénicos. La serotonina y el triptófano, un precursor de la serotonina, influyen en el eje cerebro-microbiota intestinal. La microbiota puede regular el sistema serotoninérgico del hipocampo y la reducción de triptófano normaliza los comportamientos depresivos. Además, la alteración de la microbiota se asocia con el comportamiento de desesperación producido por el estrés en ratas, y restaurar los niveles intestinales de *Lactobacillus* normaliza los comportamientos producidos por el estrés y mejora la producción de serotonina. También se presenta una diversidad microbiana reducida en la depresión, con una disminución de *Prevotella*. A través de la microbiota intestinal se puede transferir un comportamiento propio de la anhedonia, ansiedad y el metabolismo del triptófano. El trabajo presentado por G. Clarke muestra que *B. longum* podría desempeñar un papel antidepresivo en ratas y reducir la respuesta al estrés en voluntarios sanos y saludables.



Referencias

1. Simren M, Barbara G, Flint HG, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013 ; 62 : 159-76. • 2. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2018 ; 5 : 124. • 3. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1581-90. • 4. Ianiro G, Masucci L2, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory Clostridium difficile infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 48 : 152-9. • 5. Sze MA, Schloss PD. Looking for a signal in the noise: revisiting obesity and the microbiome. *MBio* 2016 ; 7 : pii: e01018-16.



DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el prof. Patrick Bontems
*Université Libre de Bruxelles,
Bruselas, Bélgica*

PRINCIPALES CONTRIBUCIONES SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL NIÑO

El ESPGHAN, creado hace más de 50 años, organiza un congreso anual cuyo público supera los 4000 participantes provenientes de más de 100 países diferentes.

DESARROLLO DE LA MICROBIOTA EN EL NACIMIENTO

El desarrollo de la microbiota después del nacimiento viene determinado por los intercambios entre madre e hijo. La perturbación de estos intercambios aumenta el riesgo de aparición de ciertas enfermedades [1]. Las principales causas de disbiosis inducidas en el periodo neonatal son el nacimiento por cesárea, la

utilización de antibióticos y la ausencia o el cese prematuro (antes de los 4-6 meses de edad) de la lactancia materna. Dado que no podemos prescindir de ciertas indicaciones de cesárea ni de una utilización razonable de antibióticos, la promoción de la lactancia materna es una prioridad para los pediatras.

Hay diversos estudios que respaldan esta idea. Por ejemplo, Sakwinski et al. hicieron un seguimiento de 267 niños hasta la edad de 2 años. El estudio longitudinal demostró que los niños que no habían sido amamantados presentaban un riesgo de infecciones respiratorias 3,84 veces superior. El efecto protector de la lactancia



JUNIO DE 2019



GLASGOW, REINO UNIDO

se debe a la modulación de la microbiota, ya que la leche materna favorece su composición permitiendo una predominancia de Bifidobacterias, como lo recordaban Berger *et al.* El estudio de Berger trataba sobre el análisis de heces de niños alimentados exclusivamente con leche materna en Estados Unidos, Bélgica, Italia, Filipinas y Bangladesh. Sin embargo, este estudio reveló que la predominancia de Bifidobacterias solo está presente entre el 17 % de los lactantes en Estados Unidos, frente a una media de más del 70 % en los otros países. Esta diferencia podría deberse a la composición de la leche materna, a la microbiota de la madre o a otros factores ambientales.

La composición de la microbiota de los niños prematuros se perturba a causa de la separación de la madre y del hijo. La administración de leche materna permite reducir dichas perturbaciones [2]. Así, la administración de calostro por vía orofaríngea favorece la presencia de Bifidobacterias, como lo demuestran Feferbaum *et al.* Sin embargo, la pasteurización del calostro conlleva un aumento de Proteobacterias en comparación con el calostro crudo. Según un estudio realizado por Yamashiro *et al.* en Japón, parece que la administración concomitante de calostro y de *Bifidobacterium breve*, permite aumentar la colonización del tubo digestivo por Bifidobacterias y producir una mejora del crecimiento en el bebé prematuro.

HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES (HMO, OLIGOSACÁRIDOS DE LECHE HUMANA)

Los HMO representan el tercer componente de la leche materna, después de la lactosa y las grasas [3]. Principalmente se trata de galacto-oligosacáridos que tienen efectos en la microbiota. [4]. En los últimos años, las leches maternizadas se han suplementado con ciertos HMO [5].

En el congreso se presentaron numerosos estudios en torno a este tema. Por ejemplo, Binia *et al.* explicaron que la ausencia de HMO 2'-fucosilado en la leche materna, debido a una variación genética, supone una mayor frecuencia de infecciones respiratorias. Sprenger *et al.* trasladaron los resultados de un ensayo aleatorizado y controlado que demuestra que este efecto protector se debe a una microbiota más rica en Bifidobacterias. Tomasi *et al.* estudiaron las capacidades cognitivas de los ratones en función de la presencia o la ausencia de 6'-sialil-lactosa. La memoria y la orientación espacial de los ratones mejora cuando este HMO está presente en la alimentación de los ratones jóvenes.

TRASPLANTE FECAL

El trasplante fecal es una terapéutica para modular y restaurar/reequilibrar la microbiota de un receptor en caso de disbiosis. La indicación indis-

cutiblemente reconocida a día de hoy es la colitis por *Clostridium refractaria* o recurrente. Un estudio chino realizado por Zhang *et al.* en 11 niños, reveló una eficacia del 64 % después de una sola administración, mientras que el resto de los casos mejoraron tras 2-3 administraciones. En una segunda presentación, los mismos autores advertían sobre el riesgo de estos trasplantes, en particular en pacientes inmunodeprimidos. Se informó de efectos indeseables en un cuarto de los pacientes, pero sobre todo se observaron dos casos graves, uno de los cuales acabó en fallecimiento.

SIMBIÓTICOS

El desarrollo de simbióticos probablemente representa una solución más reproducible en el futuro (sin variación en función de los donantes) y potencialmente menos peligrosa que el trasplante fecal. Durante el congreso, se puso de manifiesto el interés de los simbióticos, en concreto con un estudio realizado en Rusia por Larkova *et al.* (alergia alimentaria) y por Lin *et al.* (cirrosis hepática no alcohólica). Para esta última, los autores han demostrado el efecto protector en los ratones de un simbiótico para prevenir la fibrosis y la esteatosis en caso de una alimentación rica en grasas.

Solos, los probióticos poseen efectos clínicos medibles. Durante el congreso, se demostró la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus GG* para mejorar los síntomas

en caso de alergia a las proteínas de la leche de vaca en un ensayo controlado y aleatorizado con brazo placebo realizado por Bastruk *et al.* La eficacia de ciertos probióticos para disminuir la duración de una gastroenteritis aguda fue recordada por Nardi *et al.*, para reducir los efectos indeseables digestivos de los antibióticos por Moretti *et al.*, y para las alteraciones digestivas funcionales de los lactantes por Nocerino *et al.*

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

Los síntomas de dispepsia son extremadamente frecuentes. A menudo se prescriben inhibidores de la bomba de protones. Acharyya *et al.* demostraron que el 60 % de los niños con síntomas digestivos que evocaban una patología esofágica o gástrica, presentaban una fermentación intestinal (SIBO o SII). Los autores sugieren que se realice una prueba de glucosa en caso de gastroscopia negativa en esos pacientes.

Varios autores han puesto de relieve la función de la microbiota en la enfermedad de Crohn, la mucoviscidosis y la intolerancia a la lactosa. En cambio, una revisión sistemática efectuada por Bezawada *et al.* no ha permitido demostrar la influencia de la microbiota en el autismo. Del mismo modo, Lukasik no ha podido demostrar la relación entre la administración de antibióticos en el período neonatal y el autismo.



Referencias

1. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, *et al.* The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2015 ; 21 : 109-117.
2. Sharma D, Farahbakhsh N, Sharma S, *et al.* Role of kangaroo mother care in growth and breast feeding rates in very low birth weight (VLBW) neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019 ; 32 : 129-42.
3. Martin C, Ling PR, Blackburn GL. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients* 2016 ; 8 : 279-90.
4. Ray C, Kerketta JA, Rao S. Human milk oligosaccharides: the journey ahead. *Int J Pediatr* 2019 ; 2390240-8.
5. Hegar B, Wibowo Y, Basrowi RW, *et al.* The role of two human milk oligosaccharides, 2'-Fucosyllactose and lacto-N-neotetraose, in infant nutrition. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019 ; 22 : 330-40.

REVISIÓN DE PRENSA



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

❖ MICROBIOTA INTESTINAL Y FRAGILIDAD RELACIO- NADA CON LA EDAD



Fotografía: Shutterstock

Los autores han analizado la función de la microbiota intestinal y de la disbiosis en la aparición de fragilidad relacionada con la edad [1]. Las manifestaciones físicas de la fragilidad son pérdida de peso, debilidad muscular, cansancio, estilo de vida sedentario y marcha lenta. La debilidad muscular se debe a la sarcopenia, que se caracteriza por la pérdida tanto de masa muscular como de funcionalidad, por ejemplo, fuerza y potencia. La prevalencia de la sarcopenia es del 5-13 % en personas de 60-70 años y del 11-50 % en mayores de 80 años.

El envejecimiento se caracteriza por un aumento de las respuestas inflamatorias, una disfunción endotelial, cambios en el sistema inmunitario y un mayor estrés nitrosativo. Con el aumento de la edad, el microbioma intestinal muestra una biodiversidad menor y una cantidad mayor de patógenos. Los cambios son típicos en personas de más de 65 años, y atribuibles a una composición alterada de la dieta causada por una disminución del apetito, pérdida de dentición y de una masticación satisfactoria, así como a trastornos de la deglución e hipoabsorción. Los cambios en la microbiota no son uniformes, pero se podrían asociar con la ubicación geográfica, el hábitat, el estilo de vida (fumar, consumo de alcohol), la actividad física, la toma de antibióticos y a factores genéticos. Los cambios del microbioma relacionados con la edad más típicos son la disminución de las bacterias productoras de butirato (Bifidobacteria, Firmicutes) y el aumento de *Bacteroides*. Aunque la heterogeneidad interindividual es amplia, hay una tendencia al incremento de la cantidad de patógenos oportunistas que pueden aumentar la permeabilidad intestinal.

La disbiosis se asocia con una reducción de la síntesis de proteínas musculares (resistencia anabólica) que conduce a la

sarcopenia. La disbiosis también puede reducir la biodisponibilidad de los aminoácidos alimenticios y alterar el metabolismo de las vitaminas de las células musculares esqueléticas. Los principales mecanismos de la sarcopenia provocada por la disbiosis son la resistencia anabólica, la inflamación, la alteración del metabolismo mitocondrial, el estrés oxidativo, y la resistencia a la insulina. La reducción de los ácidos grasos de cadena corta puede desempeñar un papel crucial en el metabolismo proteico y energético muscular alterado.

Una nutrición deficiente y la inactividad física desempeñan una función fundamental en la patogénesis de la sarcopenia, además de tener un impacto significativo en la microbiota intestinal. Al contrario, la disbiosis intestinal podría modular la inflamación sistémica, la síntesis de proteínas musculares, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo energético. Actualmente no existe ningún indicio de una composición específica de la microbiota en los pacientes que padecen sarcopenia. Sin embargo, el presente análisis respalda el concepto de que la microbiota intestinal participa en los efectos de la nutrición en las células musculares («eje intestino-músculo»).

❖ LA DIETA MEDITERRÁNEA, LA MICROBIOTA INTESTINAL Y ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES ^[2]

La dieta mediterránea se caracteriza por una alta ingesta de vegetales, frutas, verduras, frutos secos, semillas, cereales integrales, un consumo moderado de pescado y una baja ingesta de grasas saturadas, carne y productos lácteos además de un consumo moderado de alcohol, especialmente de vino tinto. La alimentación de algunas personas que viven en los países nórdicos se asemeja a la dieta mediterránea. Las personas que siguen una dieta mediterránea tienen una menor morbilidad por enfermedades cardiovasculares, y la alimentación tiene un efecto preventivo y terapéutico del síndrome metabólico, la obesidad, la diabetes de tipo 2, las enfermedades inflamatorias y ciertos tipos de cáncer.

El intestino humano está colonizado por miles de especies microbianas (bacterias, virus, arqueas, especies eucariotas unicelulares) que contienen más de tres millones de genes diferentes (el genoma humano contiene 23 000 genes). La microbiota fermenta las fibras alimentarias no digeribles y la mucosidad intestinal endógena, lo que estimula el crecimiento de microbios que producen ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato, acetato).

La disbiosis se relaciona con una inflamación localizada de la mucosa intestinal, un deterioro de la fisiología intestinal y de los trastornos metabólicos. La disbiosis se asocia a multitud de enfermedades gastrointestinales y extraintestinales. Sin embargo, existe una variación interpersonal significativa de la microbiota entre personas con la misma enfermedad y la población microbiana es altamente variable entre enfermedades diferentes.

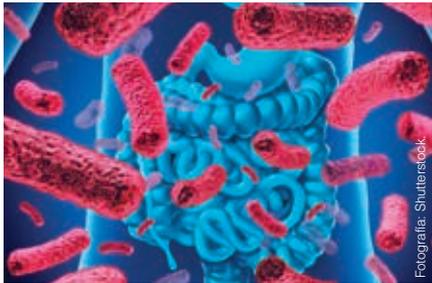
Estudios con animales han mostrado que la alimentación tiene un fuerte impacto en el microbioma intestinal. La dieta mediterránea contiene carbohidratos complejos que son fermentados por una microbiota saludable que produce aminoácidos grasos de cadena corta. La dieta mediterránea tiene efectos beneficiosos en la



microbiota y en su perfil metabólico. También se ha observado una mayor diversidad de la microbiota intestinal incluso después de la ingesta moderada de vino tinto. La dieta mediterránea aumenta la abundancia de Bacteroides y reduce las Firmicutes. En personas con una mayor adherencia a la dieta mediterránea, la concentración fecal de butirato y de propionato es mayor. También tiene una proporción *Bifidobacteria/Escherichia coli* elevada, que se asocia con un buen equilibrio intestinal y una buena salud. Este tipo de alimentación también aumenta los niveles de *Faecalibacterium prausnitzii* y ciertas especies Clostridiales, así como la capacidad de la microbiota intestinal de metabolizar polifenoles de los alimentos.

Se ha sugerido utilizar la dieta mediterránea para el tratamiento de pacientes con enfermedades metabólicas (diabetes de tipo 2, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica), porque podría anular los trastornos de la disbiosis y el perfil metabólico que a menudo se detecta en estos pacientes. Sin embargo, se necesitan más datos sobre los patrones de fluctuación temporales de la microbiota intestinal relacionados con la dieta mediterránea. Además, necesitamos entender mejor los mecanismos por los cuales la dieta modifica la microbiota y cómo participa la disbiosis en la patogénesis de enfermedades no transmisibles.

EL MICROBIOMA INTESTINAL Y LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS



Los autores han analizado las alteraciones de la microbiota intestinal en las enfermedades inflamatorias crónicas [3]. Las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EII), la artritis reumatoide (AR), la espondiloartritis anquilosante (EA), la psoriasis/artritis psoriásica (Pso/APso) y el lupus eritematoso sistémico (LSE) son las principales enfermedades crónicas inflamatorias inmunomediadas (IMID por sus siglas en inglés) que afectan al 5-8% de la población mundial. Ciertos estímulos ambientales inician una respuesta inmunitaria patológica en individuos genéticamente susceptibles. El microbioma intestinal podría desencadenar estas respuestas inmunitarias atípicas.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son los dos tipos más comunes de EII en el mundo occidental, pero su prevalencia ha aumentado mundialmente de forma exponencial. La EII es una enfermedad crónica e incurable con baja mortalidad, a menudo diagnosticada a una edad temprana. Los pacientes que padecen una EII se exponen a un mayor riesgo de padecer otras enfermedades inmunológicas como Pso, AR, EA y colangitis esclerosante primaria. Los pacientes con EII tienen una mayor cantidad de Proteobacteria (por ejemplo, de *Escherichia coli* adherente-invasiva), Pasteurellaceae, Veillonellaceae, *Fusobacterium* y *Ruminococcus gnavus*. Típicamente, los pacientes con EII tienen un número reducido de grupos de *Clostridium* IV y XIVa, Bacteroides, *Suterella*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*.

En cuanto a los hongos, *Saccharomyces cerevisiae* se reduce. En lo concerniente a los virus, los *Caudovirales* son más elevados en pacientes con EII.

Como en el caso de las EII, los pacientes con esclerosis múltiple tienen una menor abundancia de *Faecalibacterium* lo que sugiere que podría ser un signo de inflamación sistémica. La AR probablemente empieza en la mucosa bucal o intestinal y la autoinmunidad contra las proteínas citrulinadas es un fenómeno típico. Además, en los pacientes con AR, se ha observado una reducción de *Faecalibacterium* y un aumento de Actinobacteria. No sabemos si la disbiosis intestinal es una causa o un efecto de la AR. En el caso de las infecciones víricas, se asocia el parvovirus B 19 y la hepatitis C a un mayor riesgo de AR. También se ha registrado un perfil de microbioma intestinal alterado en pacientes con EA, Pso/APso y LSE.

En el intestino, las bacterias protectoras aumentan los metabolitos beneficiosos como el butirato y el polisacárido A estimulando la producción de linfocitos T reguladores. Una disminución de la abundancia de estas bacterias es típica en las IMID, lo que supone una menor tolerancia inmunitaria. Una disbiosis y una mayor permeabilidad intestinal podrían estimular las células dendríticas de la mucosa intestinal causando la producción de citocinas inflamatorias. Un aumento en los metabolitos de xenobióticos (p.ej. metano) estimula las células TH 17, que desempeñan una función importante en la patogénesis de la IMID. La estimulación de las proteasas podría generar una producción de autoantígenos típica de las IMID. Un descenso de las bacterias productoras de butirato es típico de las EII y de otras IMID.

A largo plazo la alimentación influye en el perfil del microbioma intestinal, pero también se han detectado cambios inmediatos. Un cambio de una alimentación animal a una vegetal altera el microbio-

ma intestinal en solo un día. Los componentes de la dieta estudiada incluyen proteínas animales, de lactosuero y de guisante, alto/bajo contenido en grasa, alta/baja proporción de grasas saturadas/instauradas, lactosa, edulcorantes artificiales, fibra, almidón resistente, probióticos y polifenoles. La dieta mediterránea y vegetariana aumenta la diversidad de las bacterias intestinales, mientras que es posible que la dieta occidental y sin gluten disminuyan la diversidad microbiana. Se asocia una menor diversidad bacteriana y una pérdida de ácidos grasos de cadena corta productores de bacteria con la EII.

Los perfiles de disbiosis son comunes en las IMID, pero existen algunos subtipos de disbiosis específicos de una sola patología. Es posible que un conjunto de metabolitos microbianos producido por una variedad de composiciones microbianas esté implicado en la patogénesis de las IMID. El perfil funcional del microbioma podría ser el factor decisivo en la patogénesis de las IMID.

La EII, otras IMID y enfermedades metabólicas están asociadas a un estilo de vida occidentalizado (tipo de dieta, mejores condiciones sanitarias). Las prácticas higiénicas y la toma de antibióticos pueden desembocar en alteraciones desfavorables del microbioma, lo que podría provocar alteraciones en la maduración y el funcionamiento del sistema inmunitario. Los probióticos y los antibióticos no son tratamientos efectivos para la EII. Por otro lado, solo un tercio de los pacientes que padecen colitis ulcerosa llegan a la remisión tras un trasplante de la microbiota fecal. Los autores concluyen que es posible que la disbiosis no sea específica de la EII, sino que module el sistema inmunitario globalmente. Las personas podrían estar genéticamente programadas para responder a los cambios inmunitarios en sistemas de órganos que conducen a diferentes IMID.

Referencias

- 1 • Casati M, Ferri E, Azzoloni D, et al. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia. *Exp Gerontol* 2019 ; 124 : 110639.
- 2 • Krznaric Ž, Bender DV, Meštrović T. The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019 ; 22 : 401-6.
- 3 • Knox NC, Forbes JD, Peterson C-L, et al. The gut microbiome in inflammatory bowel disease. Lessons learned from other immune-mediated inflammatory diseases. *Am J Gastroenterol* 2019 ; 114 : 1051-70.

ACTUALIDADES

CONVOCATORIA DE PROYECTOS

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

La convocatoria internacional de proyectos para 2020 girará en torno al tema «**Role of microbiota in post-antibiotic or post-infectious functional bowel disorders**». La fecha límite de recepción de las candidaturas es el 30 de noviembre de 2019, y la cuantía de la beca es de 200 000 €. ¡No dude en lanzarse a la aventura si sus trabajos de investigación entran en este ámbito!

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



LOS “PRO” DE LA RED

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

En la web del Biocodex Microbiota Institute puede encontrar dossieres temáticos (www.biocodexmicrobiotainstitute.com). Desde enfermedades inflamatorias crónicas del intestino a la relación entre la microbiota intestinal y las defensas inmunitarias, pasando por las alteraciones funcionales intestinales o la microbiota de los niños, cada uno aporta una visión completa de los temas tratados. Ahora también están disponibles en formato digital. Además, en el espacio para el «público general» están publicados otros dossieres más accesibles para todos.

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

ENCUENTROS

BIOCODEX PARTICIPARÁ EN ESTOS CONGRESOS:



APDW 2019

DEL 12 AL 15 DE DICIEMBRE

CALCUTA, INDIA



GUT MICROBIOTA 2020

DEL 7 AL 8 DE MARZO

MADRID, ESPAÑA

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. Yolanda Sanz***Grupo de Investigación sobre Ecología Microbiana, Nutrición y Salud en el Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC), Valencia, España***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. Fernando Man***Gastro Health
Buenos Aires, Argentina***Prof. Patrick Bontems***Université Libre de Bruxelles,
Bruselas, 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
127, avenue de la République
92120 Montrouge - Francia
www.jle.com***Diseño gráfico:***Agence Wellcom***Realización:***Scriptoria-crea***Créditos fotográficos:***Foto de portada:
Bifidobacterium breve, Getty images*