

MICROBIOTA

9 BIODEX NEWSLETTER | MARZO 2020



ÍNDICE



SÍNTESIS
—
¿ES IMPORTANTE EL IMPACTO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL?

4

ARTÍCULO COMENTADO
—
ADULTO
NIÑO

8



UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGICAL SOCIETY
uegweek
sharing the future of digestive health

October 19–23, 2019
Barcelona, Spain
Venue: Fira Gran Via

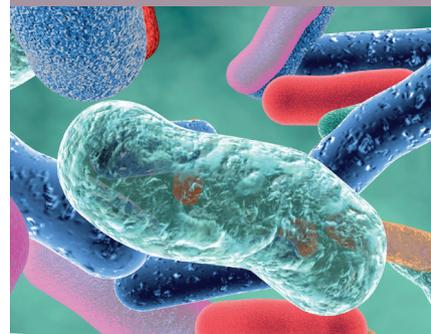
2019

DE VUELTA DEL CONGRESO
—
UEG WEEK 2019
APDW 2019

12

REVISIÓN DE PRENSA
—

16



INTERNATIONAL CALL FOR RESEARCH PROJECTS 2020
—
AMOUNT OF THE GRANT: €200,000

GUT MICROBIOTA & POST-ANTIBIOTIC OR POST-INFECTIOUS FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS

Submission deadline: 30 November 2019
Decision of the International Scientific Committee: March 2020

ACTUALIDADES
—
CONVOCATORIA DE PROYECTOS LOS “PRO” DE LA RED

18

EDITORIAL



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



Camille Aubry, PhD
*Responsable de Asuntos Médicos
Internacionales*

**“ LOS ANTIBIÓTICOS
NO SOLO AFECTAN A
LOS PATÓGENOS, SINO
TAMBIÉN A LA FLORA
COMENSAL ”**

Estimados lectores: El bacteriólogo escocés Alexander Fleming descubrió el primer antibiótico, la penicilina, en 1928. Por este descubrimiento, que supuso toda una revolución en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, recibió el Premio Nobel de Fisiología y de Medicina en 1945, junto con otros dos investigadores. Los beneficios aportados por las decenas de moléculas disponibles representan un progreso gigantesco del que seguimos beneficiándonos a día de hoy.

Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alerta regularmente sobre el uso indebido de los antibióticos. El consumo excesivo, tanto para el tratamiento de la salud humana como para la producción animal (6500 toneladas al año, sin contar China y Estados Unidos), ha conducido a la emergencia de bacterias resistentes (medioambientales y patógenas). «La amenaza de la resistencia a los antimicrobianos nunca ha sido tan inminente, ni la necesidad de soluciones tan urgente», se alarmaba a principios de 2020 el doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la institución.

En la línea de la OMS, el *Center for Disease Control and Prevention* (Atlanta, Estados Unidos), publicó en 2019 una lista de 18 especies bacterianas resistentes –patógenos en su mayoría– y consideradas como amenazas inquietantes, graves, y urgentes. Cada año se producen 35 000 muertes atribuibles a estas bacterias en Estados Unidos, 33 000 en Europa (datos de 2015); según algunos científicos, estas cifras podrían alcanzar los 10 millones en 2050, e incluso superar el número de fallecimientos por cáncer.

Y la microbiota intestinal no se libra: como los antibióticos no solo afectan a los patógenos, sino también a la flora comensal, su equilibrio se ve alterado, a veces de manera duradera: puede tardar entre 1 y 3 meses en volver a la «normalidad», y en algunos individuos no recuperarse del todo. En esta edición, el profesor Francisco Guarner (Barcelona, España) explica los daños colaterales de la disbiosis relacionada con la toma de antibióticos; hace un repaso de sus consecuencias a corto, medio y largo plazo, a escala individual y de las poblaciones.

Que disfrute de la lectura.

SÍNTESIS

¿ES IMPORTANTE EL IMPACTO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL?

El uso extensivo e inadecuado de antibióticos puede conducir no solo a infecciones resistentes a los antimicrobianos, sino también a incrementar la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles.

El consumo de antibióticos y las vacunas han contribuido más a aumentar la esperanza de vida que cualquier otra innovación médica. Los antibióticos se encuentran entre los hitos médicos más reconocidos, según los expertos consultados por el *British Medical Journal* [1]. Tras la introducción de medidas de prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas, los cambios han sido gigantescos. Las infecciones solían ser la causa del 30 % de las muertes, especialmente de niños menores de 5 años, pero a finales del siglo XX, menos del 4 % de las muertes se debían a una infección [1].

Sin embargo, recientemente han surgido dos importantes motivos de preocupación. En primer lugar, los tratamientos de un número creciente de infecciones son menos efectivos debido a resistencias. La resistencia a los antibióticos supone en la actualidad una seria amenaza a la salud humana, y su vínculo con el consumo excesivo de antibióticos está bien documentado [2]. En segundo lugar, los antibióticos destinados a eliminar microbios patógenos han tenido consecuencias imprevistas para el ecosistema microbiano humano, con cambios que pueden ser difíciles de revertir [3]. El cuerpo humano acoge un complejo conjunto de microbios conocido como microbioma o microbiota, que desempeñan importantes funciones para la salud. La alteración de la microbiota y la consiguiente pérdida de atributos funcionales pueden provocar que las comunidades microbianas de personas que viven en sociedades industrializadas sean poco eficaces para su salud [3]. Estos asuntos requieren una sensibilización del colectivo médico y pautas claras por parte de las autoridades responsables de las políticas de salud.



Por el Prof. Francisco Guarner
Servicio de Aparato Digestivo, Hospital
Vall d'Hebron, Barcelona, España.

IMPACTO DEL CONSUMO INGENTE DE ANTIBIÓTICOS

Según el informe de la OMS de 2018 [2], la cantidad total de antibióticos consumida por los humanos se encuentra muy por encima de las 6500 toneladas anuales (datos de 65 países, China y EE. UU. no están incluidos). Una media de 18 de cada

1000 habitantes consume diariamente una dosis definida de antibióticos, lo que significa que cada día del año se consumen 139 millones de dosis. La media es menor en los países africanos (12 de cada 1000) que en Europa (17,8) o América (18,2), mientras que las infecciones causan hasta el 36,6 % del total de las muertes en África, pero solo el 2,7 % o el 4,5 % en Europa o América. Los países de renta baja siguen teniendo elevadas tasas de mortalidad debido a enfermedades infecciosas, pero

► FIGURA 1

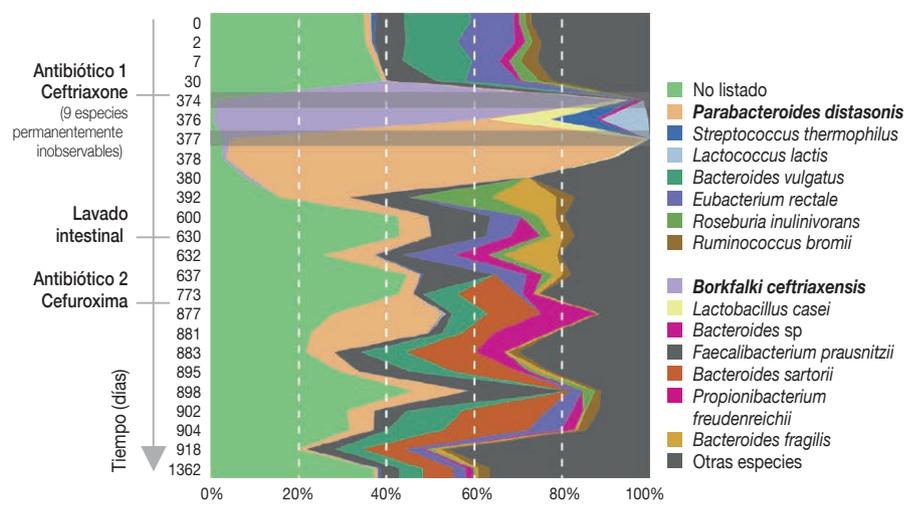
La ceftriaxona indujo la dominancia de una sola cepa que fue 92% abundante en las muestras fecales los días 374 y 376, seguida por la dominancia única de *Parabacteroides distasonis* los días 377, 378 y 380 (basado en [6]).

tasas bajas de consumo de antibióticos. El acceso limitado, el uso de fármacos no adecuados o de pautas de tratamiento erróneas, puede contribuir a la aparición de infecciones resistentes en países de renta baja, como la tuberculosis. En los países desarrollados, hasta la mitad de las recetas de antibióticos pueden considerarse inadecuadas [2]. El consumo innecesario de antibióticos acelera el desarrollo de resistencias, y las cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, están aumentando [2].

DISBIOSIS PROVOCADA POR ANTIBIÓTICOS

Aunque la mayoría de tratamientos con antibióticos no producen efectos secundarios inmediatos y evidentes, existe la preocupación de que los daños colaterales alteren la composición de la microbiota intestinal y sus funciones [3]. La diarrea postantibiótica es la complicación más comúnmente reconocida causada por antibióticos, y se presenta entre el 15 y el 25 % de los pacientes. La mayoría de los episodios de diarrea causada por antibióticos son leves y remiten espontáneamente. Sin embargo, en un creciente número de casos aparecen formas más severas, como la diarrea causada por *Clostridioides difficile*. Los trastornos relacionados con los antibióticos promueven la germinación de esporas de *C. difficile* en el intestino, la hiperproliferación de formas vegetantes y la producción de toxinas que derivan en daño epitelial y colitis. La presentación clínica es variable desde diarrea benigna autolimitada o recurrente, a megacolon tóxico, colitis fulminante y muerte [4].

Desde el nacimiento, la microbiota intestinal humana aumenta rápidamente su diversidad durante los tres primeros años de vida, antes de estabilizarse en el estado adulto. A partir de ahí, el núcleo de especies dominantes es estable pero la abundancia de las distintas bacterias puede fluctuar como respuesta a factores externos (alimentación, medicamentos, viajes, etc.). Los estudios han mostrado que los efectos de los antibióticos dan lugar a variaciones



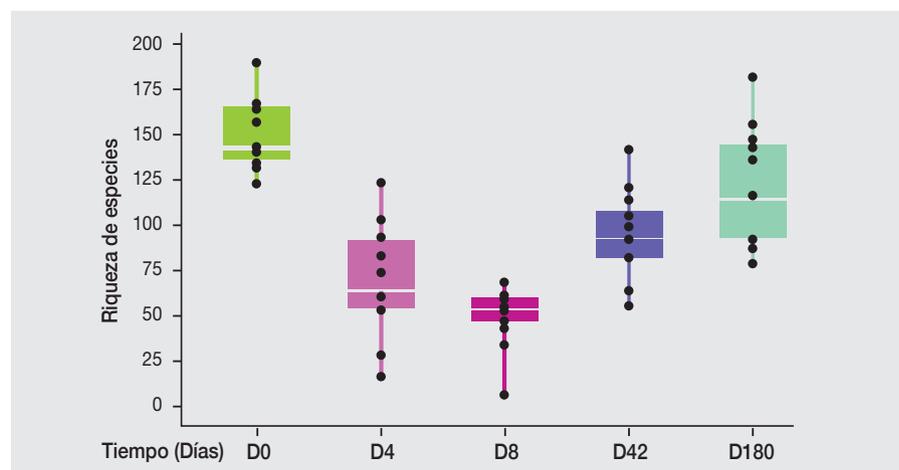
muy grandes en abundancias relativas. En pacientes tratados con betalactámicos o quinolonas, el núcleo de la microbiota se redujo de 29 a 12 taxones, el número total de taxones observados disminuyó en un 25 % y se produjo un cambio de *Faecalibacterium* a *Bacteroides* de género dominante [5]. El uso de antibióticos indujo una disminución de la diversidad microbiana (pérdida de la riqueza del ecosistema) y una hiperproliferación de especies resistentes, que produjo un aumento general de la carga microbiana, es decir, del número de bacterias por gramo de heces [5]. Se han notificado casos extremos de proliferación causada por antibióticos con monodominancia de una sola cepa que alcanzaba el 92 % de abundancia relativa en muestras fecales después del tratamiento con ceftriaxona intravenosa [6]. (Figura 1).

En voluntarios sanos, una intervención de cuatro días con antibióticos condujo a sobrecrecimiento de enterobacterias y otros microbios patógenos (*Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum*), y a la reducción de especies de *Bifidobacterium* y de productoras de butirato [7]. La microbiota intestinal tardó 6 semanas en recuperar una composición similar a la inicial, aunque 9 especies comunes que estaban presentes en todos los pacientes antes del tratamiento se mantuvieron indetectables tras 180 días. (Figuras 2 y 3).

La disbiosis es una alteración de la composición y las funciones de la microbiota que perturba el ecosistema microbiano hasta el punto de superar sus capacidades de resistencia y resiliencia [8]. El impacto funcional de los antibióticos en los productores

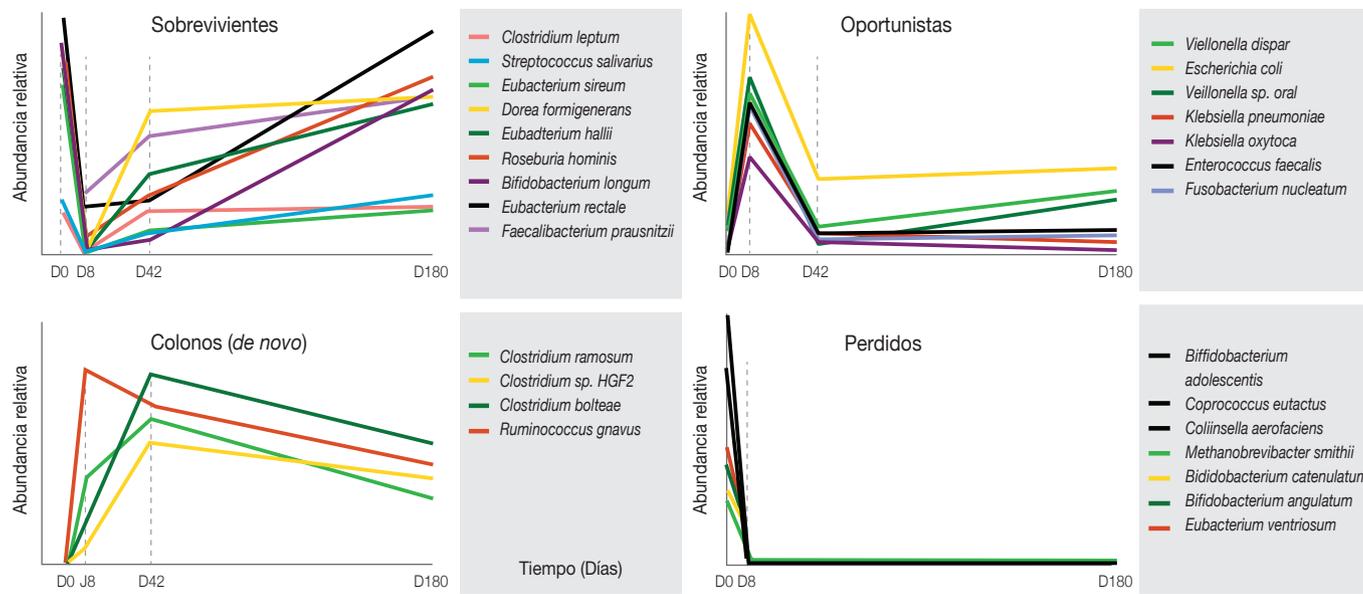
▼ FIGURA 2

El número de especies bacterianas en las muestras fecales disminuyó drásticamente después de un tratamiento antibiótico de 4 días (0 a 4). Reconstitución durante un período de seguimiento de 180 días (basado en [7]).



▼ FIGURA 3

Un curso de cuatro días de antibióticos dio lugar a grandes cambios en la abundancia de bacterias. Los gráficos muestran la abundancia relativa de las especies representativas en función de su perfil evolutivo después del tratamiento con antibióticos durante un período de seguimiento de 180 días (basado en [7]).



Los efectos secundarios no deseados de los antibióticos en la microbiota intestinal y la consiguiente pérdida funcional puede alterar el equilibrio simbiótico entre microbiota y anfitrión.

de ácidos grasos de cadena corta, y de butirato en particular, puede tener consecuencias a largo plazo, ya que origina una ruptura del equilibrio simbiótico entre microbiota y anfitrión. La incapacidad de producir butirato aumenta el flujo de oxígeno hacia la mucosa y perturba el microecosistema de manera que favorece la supervivencia de bacterias resistentes al oxígeno (enterobacterias) e impide la recuperación de productoras de butirato como *Faecalibacterium*, que son anaerobias estrictas [9]. Esos cambios afectan críticamente a la capacidad de resiliencia del ecosistema y perpetúan el desequilibrio hacia la cronicidad.

EL RESISTOMA

El resistoma es la agrupación de todos los genes bacterianos que contribuyen directa o indirectamente a la resistencia a los antibióticos. Los genes de resistencia

no parecen haber sido seleccionados como respuesta a la reciente exposición a antibióticos. Los antibióticos se remontan a cientos de millones de años, al igual que la resistencia, y la cantidad de genes del resistoma es el reflejo de la coevolución continua de organismos productores de antibióticos y sus destinatarios. La composición del resistoma y la prevalencia de genes de resistencia en bacterias vinculadas a los seres humanos se adaptan a las fuerzas selectivas derivadas de la acción humana.

Se ha demostrado que las especies que albergan genes de resistencia a los betalactámicos se seleccionan durante y después del consumo de este tipo de antibióticos [7]. Del mismo modo, albergar genes de resistencia a los aminoglicósidos aumenta las posibilidades de colonización *de novo* durante el tratamiento antibiótico. Ser portador de genes de resistencia a los antibióticos modula el proceso de recuperación tras el consumo de antibióticos [7].

El microbioma intestinal humano acoge un diverso repertorio de genes de resistencia a los antibióticos, que puede investigarse mediante tecnologías de secuenciación molecular [10]. Un estudio realizado en 252 muestras fecales humanas de diferentes países descubrió que los genes de resistencia más prevalentes en el microbioma corresponden a antibióticos que también se usan en animales y a

antibióticos disponibles en el mercado desde hace mucho tiempo [11]. Los datos de los países sobre el uso de antibióticos en humanos y animales coincidían con las diferencias observadas en la prevalencia de genes de resistencia en cada país. En conjunto, los datos sugieren una correlación positiva entre la exposición a antibióticos y la prevalencia de genes de resistencia a antibióticos.

Algunos genes de resistencia a antibióticos se intercambian fácilmente entre bacterias mediante la transferencia horizontal de genes. Los estudios han demostrado que, bajo el estrés provocado por los antibióticos, las bacterias oportunistas propagan los genes de resistencia en la comunidad microbiana. En un estudio longitudinal del microbioma intestinal en niños finlandeses



Bajo el estrés provocado por los antibióticos, las bacterias oportunistas propagan genes de resistencia a la comunidad microbiana intestinal. La microbiota intestinal humana es un reservorio de genes de resistencia en el que los patógenos pueden adquirir resistencias.



Fotografía: Shutterstock

ARTÍCULO COMENTADO ADULTO



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

EL ANÁLISIS DEL VIROMA TOTAL ARROJA LUZ SOBRE LA MATERIA OSCURA VIRAL EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS DEL INTESTINO

Comentario del artículo original de Clooney et al. (Cell Host & Microbe 2019) [1]

En la actualidad, se cree que el viroma intestinal humano tiene un impacto significativo en el microbioma y la salud humana. Sin embargo, la mayoría de los análisis se han llevado a cabo en una fracción limitada de virus conocidos. Al realizar un análisis del viroma completo sobre una cohorte publicada de enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) y de nuevos datos sobre la rectocolitis hemorrágica, los autores han puesto de manifiesto el componente viral de la microbiota intestinal humana en las EICI más allá de la minoría identificable. Los autores han observado cambios específicos en las EICI y un aumento del número de secuencias de bacteriófagos moderados en pacientes que padecen la enfermedad de Crohn. Contrariamente a los métodos anteriores que dependen de bases de datos, no se ha observado ningún cambio en la riqueza viral. En los pacientes que sufren una EICI, los cambios en la composición del viroma reflejaban alteraciones en la composición bacteriana. Además, la combinación de los datos del bacterioma y del viroma mejoraba la potencia de la clasificación entre salud y enfermedad. El planteamiento consistente en analizar genomas de virus enteros a través de varias cohortes revela señales significativas durante las EICI que podrían ser cruciales para el desarrollo de biomarcadores y tratamientos en el futuro.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

Probablemente, el viroma sea una de las principales fuerzas que conforman el microbioma intestinal humano, pero quizá sea también su componente menos comprendido. Está dominado por bacteriófagos (fagos), que desempeñan una función vital

en numerosas comunidades microbianas al estimular la diversidad, ayudar a renovar los nutrientes y facilitar la transferencia horizontal de genes. Comprender la función de los bacteriófagos en las estructuras de las comunidades microbianas será fundamental para comprender o controlar las alteraciones del microbioma intestinal humano asociadas a numerosas enfermedades.

Existen numerosas bacterias intestinales (y huéspedes potenciales de bacteriófagos) que son difíciles de cultivar, lo que significa que el análisis del viroma depende en gran medida de la secuenciación metagenómica y de los métodos bioinformáticos.

Sin embargo, no existen genes marcadores universales para los bacteriófagos (como el ARNr 16S para las bacterias) y hay una carencia de información taxonómica, por culpa de bases de datos pobres, lo que significa que es necesario contar con métodos independientes de estas bases de datos. Los primeros estudios metagenómicos han puesto de relieve la diversidad del viroma intestinal humano, pero solo han sido capaces de clasificar una fracción menor (un 2 %) del ADN secuenciado [2]. Las mejoras en las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento han permitido analizar el viroma con un inaudito nivel de detalle. Se ha confirmado que el viroma está increíblemente diversificado, que la mayoría no se alinea con las secuencias conocidas de las bases de datos (denominada la materia oscura viral), y que la composición es única en cada individuo.

Aunque el origen de las EICI sigue sin estar claro, estas enfermedades son multifactoriales y se asocian a alteraciones del microbioma intestinal. Ha aparecido un conjunto de datos que demuestra que el viroma intestinal se encuentra alterado en las EICI [3], con una mayor diversidad global y una mayor abundancia relativa del

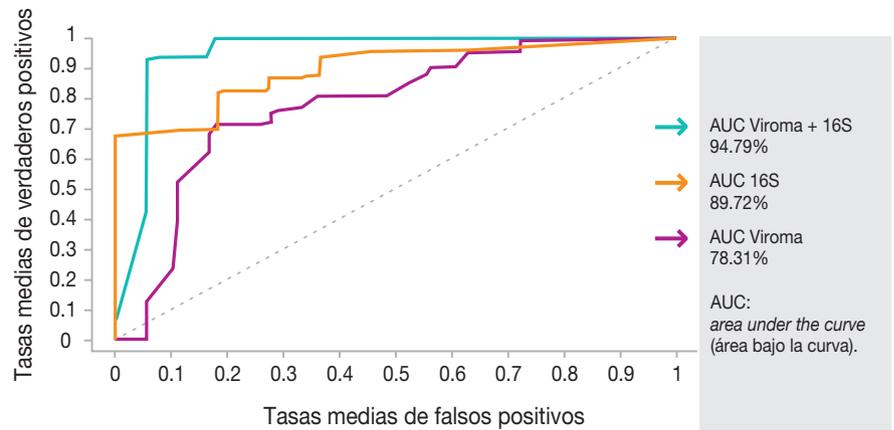


PUNTOS CLAVE

- No es posible estudiar una gran mayoría del viroma intestinal dado que no se encuentra en las bases de datos
- Un método independiente de las bases de datos desarrollado aquí permite comprender el viroma intestinal en su globalidad
- El viroma intestinal se encuentra alterado en las EICI, es menos estable y está dominado por bacteriófagos moderados
- El viroma intestinal podría utilizarse como biomarcador u objetivo terapéutico en el futuro

▼ FIGURA 1

Clasificación entre personas sanas y pacientes con EICI utilizando el viroma intestinal y la microbiota bacteriana por secuenciación 16S (cohorte de [2]). Curva ROC de modelos estadísticos utilizando el viroma solo, la microbiota bacteriana sola (16S) o una combinación de ambos.



orden de los Caudovirales. Sin embargo, casi todos los resultados se han obtenido a partir de los cambios de composición de la fracción identificable del viroma, que representa tan solo el 15 % de los datos [3]. Esto limita la comprensión global del viroma y obstaculiza la identificación de los biomarcadores potenciales de la enfermedad. Es fundamental hallar un método de análisis independiente de la base de datos si se desea caracterizar plenamente los cambios del viroma intestinal.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

En el marco de este estudio, los autores han vuelto a analizar un conjunto de datos clave publicados anteriormente [3] y obtenidos a partir de pacientes con enfermedad de Crohn y rectocolitis hemorrágica y de pacientes control sanos. El problema del alto nivel de variación entre individuos se superó utilizando la homología de las proteínas y un algoritmo particular (clúster de Markov) para reagrupar las secuencias virales en rangos taxonómicos supuestos. De esta manera, ha sido posible describir los cambios de composición a través del viroma completo más allá de la minoría conocida. Los autores proponen que, contrariamente al viroma común de

personas sanas constituido por bacteriófagos virulentos, el viroma de los pacientes con EICI está alterado, es menos estable y está dominado por bacteriófagos moderados. Han demostrado que las alteraciones del viroma imitan las del bacterioma y que cuando se utilizan conjuntamente, son más eficaces para diferenciar a los pacientes con EICI de las personas sanas (Figura 1). Los resultados se han validado en una cohorte longitudinal de pacientes con RCH. Este planteamiento, independiente de las bases de datos, podría utilizarse para esclarecer la materia oscura viral de numerosos estudios ya publicados.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Estos resultados confirman que el viroma intestinal está alterado en las EICI y que puede asociarse a elementos de la microbiota bacteriana: podría utilizarse como biomarcador diagnóstico e incluso pronóstico. Por otro lado, las alteraciones observadas sugieren que el viroma podría ser parcialmente responsable de las alteraciones de la microbiota bacteriana observada en las EICI. Por tanto, en el futuro, el viroma intestinal podría ser un objetivo o una herramienta terapéutica para las EICI.

CONCLUSIÓN

El viroma intestinal se estudia en su globalidad utilizando un método independiente de las bases de datos, que solamente permiten analizar una pequeña parte. Mientras que el viroma común de personas sanas está constituido por bacteriófagos virulentos, el viroma de pacientes con EICI está alterado, es menos estable y está dominado por bacteriófagos moderados. El viroma asociado a la microbiota bacteriana permite diferenciar a los pacientes con EICI de las personas sanas con más eficacia que utilizando exclusivamente el viroma o la microbiota bacteriana. Estos resultados abren nuevas perspectivas para el uso del viroma como biomarcador u objetivo terapéutico en las EICI.

Referencias

1. Clooney AG, Sutton TDS, Shkoporov AN, *et al.* Whole-virome analysis sheds light on viral dark matter in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe* 2019 ; 26 : 764-78.
2. Minot S, Sinha R, Chen J, *et al.* The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011 ; 21 : 1616-25.
3. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, *et al.* Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015 ; 160 : 447-60.



ARTÍCULO COMENTADO NIÑO

❖ BENEFICIOS A LARGO PLAZO DE UN TRATAMIENTO MEDIANTE TRANSFERENCIA DE MICROBIOTA EN LOS SÍNTOMAS DEL AUTISMO Y LA MICROBIOTA INTESTINAL

Comentario del artículo original de Kang et al. (Sci Rep 2019) [1]



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

En numerosos estudios se ha descrito una microbiota intestinal anormal en personas con trastornos del espectro autista (TEA), lo que sugiere que existe un vínculo entre el microbioma intestinal y los comportamientos similares a los del autismo. La modificación del microbioma intestinal es una vía potencial para la mejora de los síntomas gastrointestinales (GI) y de la conducta de niños con TEA, y el trasplante de microbiota fecal podría transformar el microbioma intestinal disbiótico en un microbioma sano, al aportar un gran número de bacterias comensales de un donante sano. Previamente, los autores habían realizado un estudio abierto de la terapia de transferencia de la microbiota (TTM) que combinaba antibióticos, una limpieza intestinal, un supresor de ácido gástrico y un trasplante de microbiota fecal, y habían observado mejoras significativas en los síntomas gastrointestinales, en los síntomas relacionados con el autismo y de la microbiota intestinal. Los autores presentan un seguimiento realizado en los mismos 18 participantes dos años después del tratamiento. Hay que destacar que la mayoría de las mejoras de los síntomas gastrointestinales se mantuvieron y que los síntomas relacionados con el autismo mejoraron aún más después de haber finalizado el tratamiento. Durante el seguimiento, se observó que al final del tratamiento se mantenían importantes cambios de la microbiota intestinal, en concreto, un aumento significativo de la diversidad bacteriana y una abundancia relativa de *Bifidobacterium* y de *Prevotella*. Sus observaciones demuestran la inocuidad y la eficacia a largo plazo de la TTM, como tratamiento potencial para niños con TEA que padezcan problemas gastrointestinales, y justifican un estudio doble ciego y controlado con placebo en el futuro.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

Se sabe que los niños con autismo padecen diversos síntomas gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, distensión abdo-

minal). Además, en los niños con autismo, existe una disbiosis de la microbiota intestinal caracterizada por un aumento de la proporción Firmicutes/Bacteroidetes debido a una disminución de Bacteroidetes. Es posible que esta disbiosis perturbe el

eje intestino-cerebro, favoreciendo a la vez los síntomas digestivos y de la conducta relacionados con el autismo.

El tratamiento por transferencia de la microbiota incluye una preparación digestiva inicial con antibioticoterapia por vancomicina durante 14 días y una preparación cólica a los 15 días, seguida de un trasplante fecal con una alta dosis inicial de microbiota digestiva humana estandarizada (por vía oral o rectal) y una dosis baja de mantenimiento durante 7-8 semanas, combinadas con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a partir de D12. Previamente, Kang *et al.*, habían declarado que este tratamiento permitió una reducción del 80 % de los síntomas digestivos y una reducción menor de los síntomas conductuales de los niños con autismo, asociadas a una modificación de la microbiota intestinal, con un seguimiento de 8 semanas [2].

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

En este artículo, los autores volvieron a evaluar a los 18 niños autistas dos años después del tratamiento inicial por transferencia de microbiota. La mejora de los síntomas digestivos, medidos mediante un cuestionario (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*), se mantuvo con una reducción del 58 % (Figura 1). Todos los síntomas digestivos mejoraron (dolores,

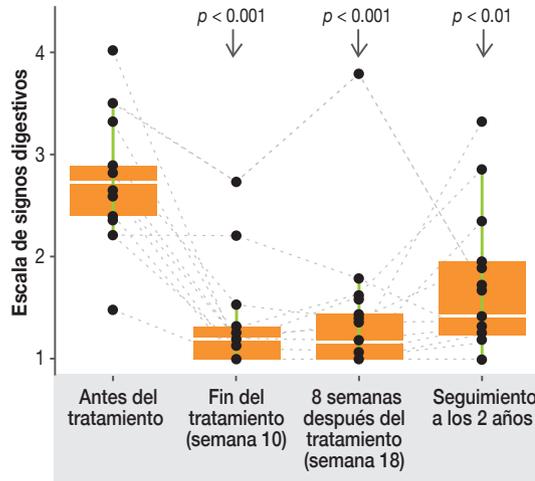
► FIGURA 1

Evolución de los síntomas digestivos por cuestionario (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

dificultades de digestión, diarrea y estreñimiento) En todos los casos se observó una mejora del tránsito, con una reducción del 26 % del porcentaje de días con heces anormales.

Las familias declararon que se había producido una mejora constante de los signos autísticos. La intensidad de los TEA, evaluada mediante la *Childhood Autism Rating Scale*, remitió en un 47 % respecto del inicio del estudio (Figura 2). Según la *Aberant Behavior Checklist* se observó una mejora del 35 % de las conductas; mejora que continuó, pues era del 24 % al finalizar las ocho semanas.

Se analizó la microbiota intestinal de 16 de los 18 niños con el análisis ARN 16S. La diversidad bacteriana era mayor a los dos años que después de ocho semanas de seguimiento (Figura 3). A los dos años persistía una abundancia relativa aumentada de *Bifidobacterium* y *Prevotella*, mientras que la de *Desulfovibrio* no persistía de manera significativa.



¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Estos resultados demuestran que el tratamiento por transferencia de la microbiota tiene un efecto duradero a largo plazo en la microbiota intestinal. Asimismo, permite mejorar de manera significativa y duradera los síntomas digestivos y comportamentales.

Ahora es indispensable realizar un estudio aleatorizado controlado doble ciego en niños con autismo que presenten o no signos digestivos. Efectivamente, es posible que exista una disbiosis con un impacto en el eje intestino-cerebro, incluso en ausencia de signos digestivos. Los resultados de este estudio deben confirmarse antes de utilizarlos en la práctica clínica.



PUNTOS CLAVE

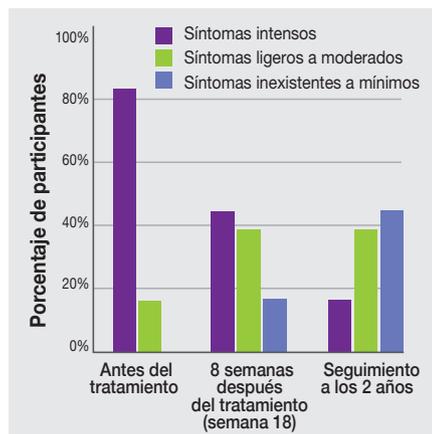
- El tratamiento por transferencia de microbiota tiene un efecto persistente pasados dos años del tratamiento inicial en los síntomas digestivos
- Asimismo, pasados dos años, tiene un efecto en los síntomas del espectro autista
- Es necesario realizar estudios para comprobar si, incluso sin manifestaciones digestivas, la transferencia de la microbiota podría tener efectos en la conducta

CONCLUSIÓN

Este estudio confirma el interés de un tratamiento por transferencia de microbiota en niños con autismo. El tratamiento inicial tiene efectos persistentes a los dos años en la microbiota y los signos digestivos, e incluso una mejora continuada de la conducta.

▼ FIGURA 2

Intensidad de los síntomas del espectro autístico.



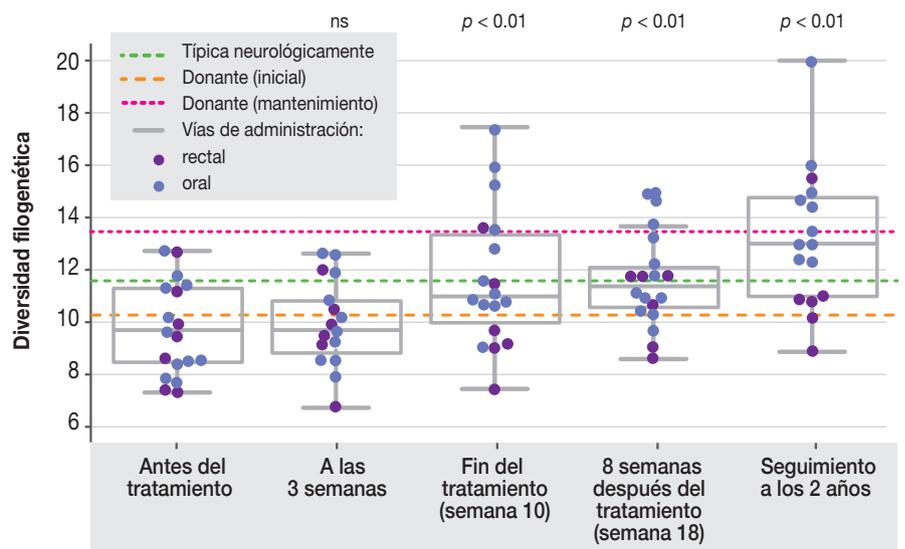
Referencias

1. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 5821.
2. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017 ; 5 : 10.

▼ FIGURA 3

Evaluación de la microbiota intestinal.

Diversidad filogenética de Faith. NS: no significativo.



UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg week

sharing the future of digestive health

October 19–23, 2019
Barcelona, Spain
Venue: Fira Gran Via

2019



DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el Dr. Paúl Cárdenas
*Instituto de Microbiología, Universidad
San Francisco de Quito, Ecuador*

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg week

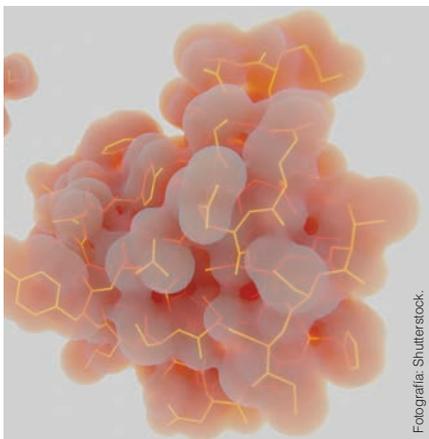
❖ MICROBIOTA INTESTINAL: FACTORES DE INFLUENCIA Y FUNCIÓN EN CIERTAS PATOLOGÍAS



OCTUBRE 2019



BARCELONA, ESPAÑA



Fotografía: Shutterstock.

La edición 2019 de la UEGW trajo interesantes descubrimientos sobre la relación de la salud de la microbiota intestinal con la prevención, el desarrollo y la cura de enfermedades importantes.

DESARROLLO Y VARIACIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL SANA

La microbiota es una comunidad microbiana compleja establecida en ecosistemas individualmente variables (como el intestino humano). Por eso, su formación depende de una amplia gama de estímulos y ofensas, según lo expuso Georgina

Hold (Universidad de Nueva Gales del Sur, Australia). Hay billones de microbios que han evolucionado junto con los humanos, y se están adaptando continuamente a la fisiología humana. Dichas variaciones, desde el nacimiento, dependen de factores como el tipo de parto, la alimentación, la geografía, las exposiciones tempranas (a contaminación y antibióticos), el envejecimiento y las bases genéticas del anfitrión. Sin embargo, parece que los factores medioambientales desempeñan una función más importante que las bases genéticas del anfitrión en el modelado de la microbiota [1]. Los primeros años de edad en el desarrollo de la

microbiota son un factor determinante para entender el crecimiento de enfermedades crónicas como asma, alergias, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), enfermedad celiaca u obesidad, especialmente en sociedades urbanas.

No existe «un solo» patrón normal de microbiota en personas sanas, ya que los patrones metabólicos y funcionales de la microbiota no están determinados solamente por las especies de bacterias presentes. Del mismo modo, en la formación de la microbiota intestinal, las variantes entre países son más importantes que las variantes entre personas [2]. La información facilitada por los pacientes de la cohorte HELIUS, de Stijn Meijnikman (Centro Médico Académico, Holanda), demostró que la diversidad bacteriana está relacionada con los orígenes étnicos (probablemente determinados por la alimentación y los antepasados). Se piensa que una proporción alta de *Bacteroides* y una baja de *Prevotella* está relacionada con una dieta occidental; sin embargo, los análisis de la funcionalidad de la microbiota suelen arrojar resultados contradictorios. Por consiguiente, el término «disbiosis» es impreciso si los términos microbiota «sana», «enferma» o simplemente «diferente» no están definidos en cada caso.

MICROBIOTA Y ENFERMEDAD INTESTINAL

La interacción entre la microbiota y el anfitrión tiene una comunicación en dos sentidos, por ejemplo el lipopolisacárido (LPS) que es un importante mediador producido por gramnegativos, desencadena inflamación intestinal, proliferación de células adiposas y resistencia a la insulina, según explicó Remy Burcelin (Universidad Paul-Sabatier, Francia). La translocación bacteriana al tejido adiposo es otro rasgo importante del síndrome metabólico. Además, unas concentraciones elevadas de ADN microbiano en los adipocitos pueden considerarse como biomarcadores moleculares de diabetes tipo 2.

El síndrome del colon irritable (SCI) es una enfermedad compleja en cuya fisiopatología interactúan la microbiota y el anfitrión, según la presentación de Magnus Simrén (Hospital Universitario de Sahlgrenska, Suecia). Hay pacientes con SCI en los

que no existe un patrón de microbiota microbiana clara comparada con controles sanos. Sin embargo, se han asociado algunos patrones específicos de microbiota con la gravedad de los síntomas de SCI [3]. Además, se ha encontrado que se pueden mejorar los síntomas de pacientes con SCI modulando los patrones de la microbiota (mediante probióticos o antibióticos no absorbibles).

EFFECTOS DE LA TOMA DE MEDICAMENTOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

La toma de medicamentos interactúa directamente con la microbiota intestinal, según explicó Rinse K. Weersma (Centro Médico Universitario de Groningen, Holanda). Se pueden dar tres situaciones: el medicamento afecta a la microbiota intestinal, cambiando su composición/función, la microbiota metaboliza el medicamento activándolo/desactivándolo, o la microbiota ejerce un efecto indirecto en la respuesta al medicamento [4]. En el primer caso, se ha demostrado que el uso de inhibidores de la bomba de protones aumenta las bacterias potencialmente dañinas (*Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Escherichia*).

Se ha observado que hay otros medicamentos que tienen un impacto significativo en la microbiota intestinal, como la metformina, los laxantes, los antidepresivos y los antibióticos. En el segundo caso, los medicamentos más estudiados son sulfasalazina (activada por la microbiota), y digoxina (desactivada con cepas bacterianas específicas).

Se ha observado el efecto indirecto de la microbiota intestinal en la respuesta al medicamento en inmunoterapias antitumorales, según Harry Sokol (Hospital Saint-Antoine, Francia). El efecto de la inmunoterapia anti PD-1 para el melanoma, el carcinoma broncopulmonar no microcítico, el carcinoma renal y otros, se ve directamente afectado por la toma de antibióticos. Además, el efecto positivo de ipilimumab en el melanoma está directamente relacionado con la presencia de *Faecalibacterium prausnitzii* [5]. Otros estudios han notificado resultados similares pero con bacterias diferentes como *Akkermansia muciniphila*, aunque parece que los mecanismos de estas bacterias tienen un importante efecto antiinflamatorio a través de la vía de señalización de la CTLA 4.



Fotografía: Shutterstock

Referencias

1. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555: 210–5.
2. Martínez I, Stegen JC, Greenhill AR, et al. The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns and ecological processes. *Cell Reports* 2015; 11: 527–38.
3. Tap J, Derrien M, Tornblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111–23.
4. Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? *Protein Cell* 2018; 9: 432–45.
5. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 1368–79.

ASIAN PACIFIC DIGESTIVE WEEK

12th-15th December, 2019
Biswa Bangla Convention
Centre, Kolkata

2019
apdw
KOLKATA

DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el Prof. Gourdas Choudhuri
Hospital Fortis, Haryana, India

LA IMPORTANCIA CRECIENTE DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD DIGESTIVA

El congreso Asia-Pacífico de gastroenterología APDW (*Asian Pacific Digestive Week*) que se celebró en Calcuta, India, del 12 al 15 de diciembre, se centró en el papel de la microbiota intestinal en la salud digestiva. Con más de 5000 participantes de todo el mundo, las salas donde se desarrollaron los dos simposios que trataron este tema estuvieron abarrotadas de asistentes.

LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

El primer simposio comenzó con una esclarecedora presentación del Dr. Gerald Holtmann, de Australia. Destacó que el

gran número de bacterias comensales que habitualmente residen en el intestino humano supera con creces el número de células del cuerpo humano y llamó la atención sobre la función clave que desempeñan los microbios para mantener una buena salud.

Los microbios intestinales pertenecen a tres clases taxonómicas: bacterias, arqueas y eucariotas. Aunque la mayoría de estos microorganismos son difíciles de cultivar, realizan funciones cruciales en la digestión de los alimentos (especialmente de la fibra), la producción y la absorción de vitaminas, la absorción de nutrientes, la protección de la mucosa frente a la colonización por gérmenes patógenos, la regulación del sistema

inmunológico del huésped y el control del peristaltismo intestinal.

El doctor Holtmann dijo que, aunque hasta el momento la investigación se haya centrado sobre la microbiota fecal extraída de heces (microbios lumbinales), actualmente los científicos han reconocido la presencia de un «microbioma asociado a la mucosa» que es más difícil de extraer, caracterizar y cultivar, y que sin embargo parece que desempeña una función mucho más importante en la regulación de nuestra salud intestinal y del sistema inmunitario.

Existen cada vez más indicios que vinculan la PBID (proliferación bacteriana en el intestino delgado) así como la disbiosis



DICIEMBRE 2019



CALCUTA, INDIA

asociada, a una multitud de enfermedades. Por ejemplo, se ha demostrado que un tratamiento antimicrobiano luminal mejora la función hepática en pacientes con hepatopatía crónica y colangitis esclerosante primaria, así como la respuesta clínica observada a menudo en pacientes con enfermedad/síndrome de intestino irritable (SII) o de una enfermedad inflamatoria crónica del intestino (MICI).

El Dr. Holtmann recalcó los fuertes vínculos que han surgido entre la microbiota intestinal y una variedad de trastornos gastrointestinales (GI) y no gastrointestinales, y expuso las numerosas pruebas que muestran cómo las intervenciones dirigidas a la microbiota intestinal podrían curar o controlar enfermedades incurables en la actualidad.

¿CÓMO ESTUDIAR LA MICROBIOTA INTESTINAL?

Comprendemos cada vez mejor la microbiota intestinal, y las herramientas para estudiarla son cada vez más numerosas. El Dr. Ayasha Shah de la Universidad de Queensland explicó que las herramientas tradicionales, como el aspirado yeyunal y las pruebas de aliento, están cada vez más desfasadas, por ser métodos molestos o por su falta de especificidad. Así, expuso cómo se está allanando el camino para nuevos métodos moleculares independientes del cultivo, como la carga de densidad bacteriana (qPCR) y la identificación de comunidades bacterianas por secuenciación.

El Pr. Peter Gibson de Melbourne, mientras hablaba sobre el papel de la función de modulación terapéutica de la microbiota intestinal, explicó con detalle lo que podría ser una estrategia ideal. Primero se debe definir la disbiosis bacteriana o funcional, analizando la microbiota de las heces o de una biopsia de mucosas, o mediante análisis funcionales de metabolitos. Esto podría ayudar a determinar qué cambios en la microbiota intestinal son deseables, si es necesario intervenir en poblaciones determinadas o bien en la abundancia global. A continuación, se podría emplear uno de los métodos del arsenal terapéutico para obtener el cambio deseado, como el uso de antibióticos, de probióticos, la alimentación o la transferencia de microbiota fecal.

Para explicar este enfoque puso un ejemplo, que consiste en un método para aumentar la diversidad de las bacterias intestinales utilizando ciertos regímenes.

Parece que cada alimento, especialmente las frutas y verduras, fomenta el crecimiento de una variedad particular, gracias a los prebióticos que contiene cada uno. Por tanto, aumentar la variedad de frutas y verduras en cada comida podría ser una manera sencilla de aumentar la diversidad de la flora de nuestros intestinos.

Los probióticos pueden ayudar a estimular la abundancia relativa de bacterias específicas en ciertas condiciones. De entre las bacterias investigadas y que han demostrado ser útiles se encuentran *Bifidobacteria*, *Faecalobacterium prausnitzii*, y ciertas especies de *Lactobacillus*. Por otro lado, los antibióticos como la rifaximina pueden utilizarse para reducir la abundancia de ciertas bacterias indeseables que descomponen sulfatos y proteínas, y que pueden relacionarse con la enfermedad.

El SII es el trastorno gastrointestinal relacionado con la alimentación más común, y en el que se cree que podría influir la microbiota intestinal, ha sido objeto de varios estudios aleatorizados y controlados utilizando distintos probióticos, como diferentes cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Saccharomyces* y preparaciones combinadas. A pesar de la heterogeneidad del SII y la poca probabilidad de que haya grandes beneficios, algunos probióticos han demostrado ser eficaces en estos estudios: el favorito es una cepa específica de *Bifidobacterium infantis*, que, administrada durante 4 a 8 semanas, mostró un beneficio general superior al 20 % en los síntomas como el dolor, la hinchazón y la sensación de evacuación incompleta de las heces. También se observó un beneficio en el uso de una cepa específica de *B. animalis* y *L. plantarum*.

ANTIBIÓTICOS Y PERTURBACIÓN DE LA MICROBIOTA

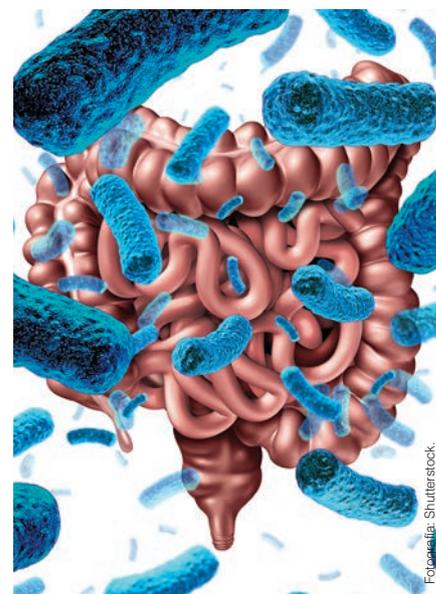
El simposio de Biocodex Pharma sobre «Antibióticos y perturbación de la microbiota», presidida por los Drs. Henry Cohen (Uruguay) y Kentano Sugano (Japón), fue una gran éxito y se reveló muy interesante. El Dr. Goh resumió la magnitud, diversidad y función de la microbiota intestinal, y resaltó dos características a modo de comparación: el genoma bacteriano tiene aproximadamente 3 300 000 genes, frente a los 22 000 genes del ser humano, y la diferencia de la microbiota entre diferentes individuos es del 80 % comparado con el 0,01 % entre células humanas.

Se ha demostrado que la alteración de esta microbiota intestinal de enorme biodiversidad mediante el uso de antibióticos está asociada con diferentes problemas de salud. Además de potenciar y estimular la infección por *Clostridium difficile*, suele conducir a un estado de disbiosis, que a su vez predispone a padecer «hiperpermeabilidad intestinal» y a la inmunoadactivación.

Otra de las mayores preocupaciones es la adquisición/transmisión de resistencia a los antibióticos mediante transferencia horizontal de genes. Es posible que la perturbación de la flora intestinal innata y el asentamiento de la «anormal» predisponga a una variedad de trastornos como la obesidad y la diabetes.

Saccharomyces boulardii (Sb) fue el primer remedio para el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos (DAA). Esta especie, descubierta en 1920 por el microbiólogo francés Henri Boulard, ha seguido demostrando su utilidad para proteger el intestino de las perturbaciones provocadas por el consumo de antibióticos y para restaurar la normalidad del estado alterado.

El congreso APDW se ha caracterizado por un fuerte interés para comprender la función de la microbiota intestinal en la salud y en la enfermedad. Las presentaciones de expertos internacionales mostraron cómo la microbiota intestinal ha pasado de ser un enigma a convertirse en una subespecialidad, que es objeto de investigaciones exhaustivas e intervenciones planificadas. Esto abre el camino para nuevas posibilidades terapéuticas.





REVISIÓN DE PRENSA

MICROBIOTA VAGINAL

❖ IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA VAGINAL EN LA VAGINITIS BACTERIANA Y LA CANDIDIASIS VAGINAL

Rosca AS, Castro J, Sousa LGV, et al. Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. FEMS Microbiol Rev 2019

La microbiota vaginal se clasifica en cinco subtipos principales (tipos de estados comunitarios). Cuatro de ellos están compuestos de especies de *Lactobacillus*. El sistema inmunitario innato, las células epiteliales, los receptores de tipo *toll*, y los péptidos naturales antimicrobianos son otros componentes del sistema de defensa del ecosistema vaginal frente a los patógenos.

El género *Lactobacillus* tiene una función primordial en los mecanismos de defensa vaginales mediante la producción de ácido láctico y bacteriocinas, así como en la prevención de la adhesión de bacterias patógenas. La vaginitis bacteriana (VB) se caracteriza por una hiperproliferación de bacterias patógenas y de un biofilm polimicrobiano que se adhiere al epitelio vaginal. Las bacterias *Gardnerella* spp. son la especie predominante en el biofilm y las más virulentas. La VB se trata con metronidazol, clindamicina o tinidazol,

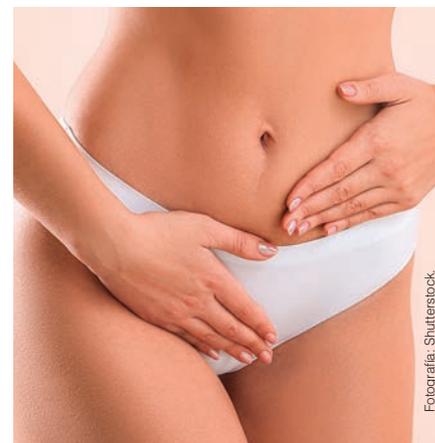
pero muchas cepas víricas aisladas de *Gardnerella* spp. y otros patógenos son resistentes a metronidazol. Un tratamiento complementario, por ejemplo, con probióticos de *Lactobacillus*, podría aumentar el efecto terapéutico de metronidazol. Los estudios para entender las interacciones polimicrobianas entre los patógenos vaginales podrían llevar a desarrollar tratamientos sobre la ecología vaginal.

Tortelli BA, Lewis WG, Allsworth JE, et al. Associations between the vaginal microbiome and Candida colonization in women of reproductive age. Am J Obstet Gynecol 2019

Candida albicans (CA) se detecta en el microbioma vaginal de aproximadamente el 30 % de las mujeres. De 255 mujeres en edad de procrear no embarazadas, 42 (16 %) estaban colonizadas por CA. Los microbiomas vaginales más comunes se clasificaron de la forma siguiente: *Lactobacillus crispatus* predominante (20 %), *L. iners* predominante (39 %), y diverso (38 %). En comparación con mujeres



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



blancas y poblaciones predominantes de *L. crispatus*, CA era más común en mujeres negras y poblaciones dominadas por *L. iners*. *In vitro*, *L. crispatus* produjo más ácido láctico e inhibió más significativamente el crecimiento de CA dependiente del pH.

El resultado principal fue que las especies de *Lactobacillus* tienen diferentes interacciones con CA, y que *L. Crispatus* podría prevenir la colonización de CA de manera más efectiva que *L. iners* mediante una mayor producción de ácido láctico.

MICROBIOTA CUTÁNEA

❖ MICROBIOTA CUTÁNEA: ¿QUÉ FUNCIÓN DESEMPEÑA EN LA DERMATITIS ATÓPICA Y EN EL ACNÉ?

Fyhrqvist N, Muihead G, Prat-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun* 10 2019

Los autores compararon la microbiota de pacientes con dermatitis atópica (DA) y psoriasis (PSO) con la de voluntarios sanos. Los autores identificaron 26 y 24 microbios típicos para la DA y la PSO, respectivamente. Los taxones más distintivos de la DA fueron los géneros *Staphylococcus*, y los microbios más distintivos de la PSO fueron *Corynebacterium simulans*, *Neisseriaceae g. spp.*, *C. kroppenstedtii*, *Lactobacillus spp.* y *L. iners*.

La DA se caracteriza por una abundancia de *S. aureus*, mientras que en la PSO puede haber una gran variedad de bacterias implicadas, como *Corynebacterium*. La disminución de *Lactobacillus* es típica en ambas enfermedades. En la DA, la pérdida de bacterias estrictamente anaeróbicas es típica, con una reducción de la producción de ácido láctico y de ácidos grasos de cadena corta, que conduce a un aumento del pH de la piel. Las interacciones microbios-huésped son importantes tanto en la homeostasis cutánea como en la patogénesis de estas afecciones.



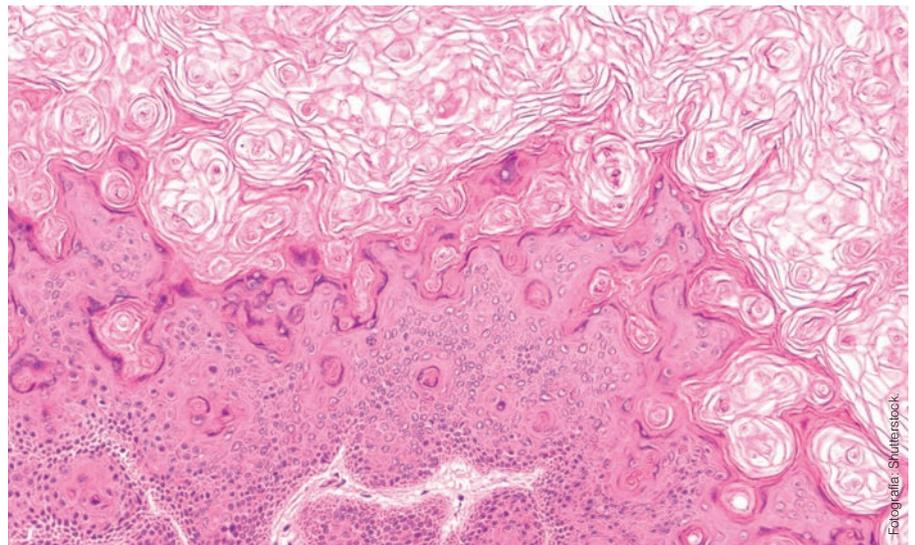
Fotografía: Shutterstock

Claudel JP, Affret N, Leccia MT, et al. Staphylococcus epidermidis: a potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology* 2019

antibióticos de CUA y de *S. epidermidis*. Eliminar únicamente CUA puede conducir a la proliferación de *S. aureus* y *S. epidermidis*, aumentando el riesgo de infecciones. *Lactobacillus* puede ser efectivo para tratar el acné y otras enfermedades cutáneas inflamatorias. Los autores sugieren que una suplementación oral o tópica regular de microbiota cutánea puede ser un opción terapéutica para el acné.

Las interacciones entre la piel y la microbiota cutánea es fundamental para diferenciar entre bacterias comensales y microorganismos patógenos. Durante la pubertad, el exceso de colonización de los folículos pilosebáceos (FPS) de la piel por *Cutibacterium acnes* (CUA) puede producir acné.

Algunas cepas de *S. epidermidis* modulan las reacciones inmunitarias innatas del anfitrión, y algunas cepas aisladas tienen una actividad antimicrobiana frente a CUA. Al contrario, algunas cepas de CUA tienen una actividad antimicrobiana frente a *S. epidermidis* que también puede controlar la proliferación de CUA mediante ácido succínico. El tratamiento con antibióticos tópicos puede conducir a la aparición de cepas resistentes a los



Fotografía: Shutterstock

MICROBIOTA INTESTINAL

❖ MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LOS TRASTORNOS METABÓLICOS Y LA HEPATITIS ALCOHÓLICA



Fotografía: Shutterstock

Liu Y, Wang Y, Ni Y, et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention. *Cell Metabolism* 2019

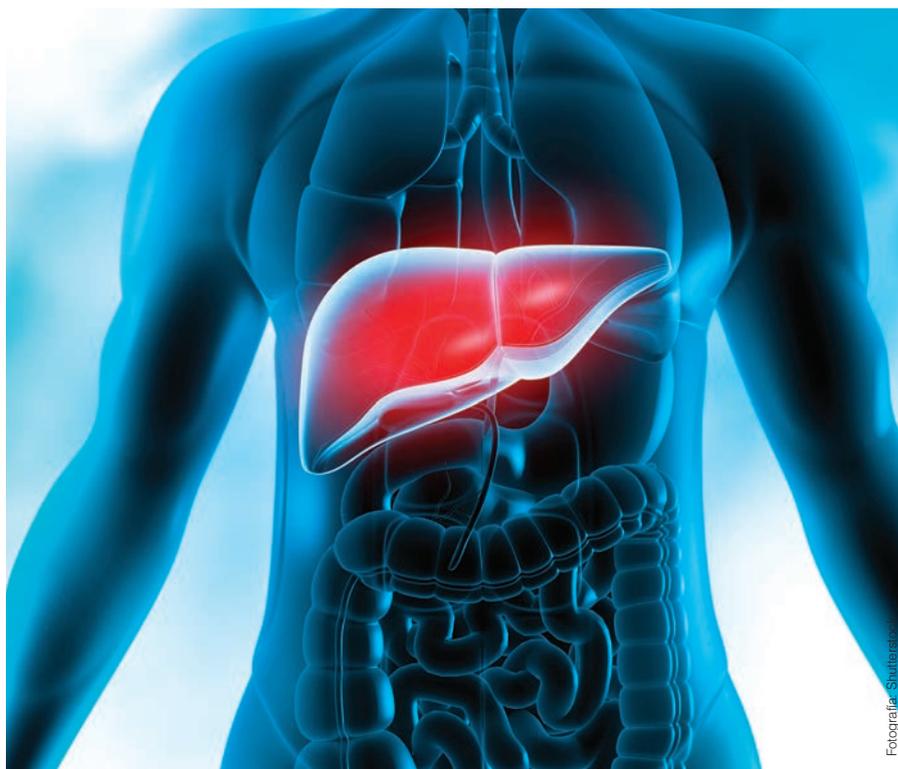
Se examinó el impacto del ejercicio en la microbiota intestinal de hombres prediabéticos. Los pacientes que respondieron bien al ejercicio experimentaron un descenso de la insulina en ayunas y de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), mientras que en los que no respondieron bien estos niveles no se alteraron o incluso se deterioraron. El ejercicio produjo un aumento de la abundancia de Firmicutes, Bacteroides y Proteobacteria. Se demostró una relación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la reducción de HOMA-IR. La síntesis de ADN, el metabolismo de los aminoácidos (AA), y la síntesis de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) mejoraron en los pacientes

que respondieron al ejercicio. En los que no respondieron, la fermentación de AA se transformó en producción de gases intestinales y compuestos perjudiciales, asociados a un aumento de la resistencia a la insulina. Se detectó un aumento de ácidos grasos de cadena corta en el plasma, pero un descenso de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) y de aminoácidos aromáticos únicamente en los pacientes que respondieron al ejercicio. Los AGCC desempeñan un papel favorable en el metabolismo de la energía y de la glucosa, mientras que el aumento de AACR se asocia con la resistencia a la insulina.

En resumen, en los pacientes que respondieron al ejercicio, el microbioma intestinal tenía una mayor capacidad para producir ácidos grasos de cadena corta, al tiempo que aumentaba la degradación de los AACR, mientras que el microbioma de los pacientes que no respondieron produjo compuestos nocivos metabólicamente.

Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 2019

Los pacientes con hepatitis alcohólica (HA) presentan una concentración fecal más importante de *Enterococcus faecalis* (EF), y el 80 % de los pacientes con HA son positivos para EF. Ratones axénicos alimentados previamente con una dieta a base de etanol se colonizaron con heces EF positivas para citolisina (CL). Los animales infectados con heces CL+ presentaron un daño hepático más severo inducido por el etanol. A los ratones con una proliferación de enterococos intestinales y alimentados con una dieta a base de etanol se les administraron bacteriófagos que destruyen los EF CL+. Estos animales presentaron daños hepáticos menos severos. Por tanto, es posible que la terapia con bacteriófagos atenúe las enfermedades hepáticas relacionadas con el etanol causadas por EF CL+ y mejore el pronóstico de la HA severa.



Fotografía: Shutterstock

ACTUALIDADES

CONVOCATORIA DE PROYECTOS

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

Recordémoslo: la Biocodex Microbiota Foundation, creada en 2017, es una estructura que permite apoyar y promover la investigación sobre las microbiotas, tanto a escala **national** como a escala **mundial**.

Entre 2017 y 2019

- **22** laureados se beneficiaron de becas **nacionales** en **12 países** por un monto total de alrededor de **465.000€**
- **3** laureados se beneficiaron de la beca **internacional**, por un total de **600.000€**

Becas **internacionales** 2019 sobre el tema “Gut Microbiota and Drug Metabolism”: distribución geográfica de la aplicación



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

LOS “PRO” DE LA RED

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

El Biocodex Microbiota Institute es la primera plataforma internacional de referencia especializada en las microbiotas humanas, destinada tanto a profesionales de la salud como al público general.

- Visite el sitio web www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro para obtener más información.

Una beca cada vez más atractiva a escala **internacional**



INTERNATIONAL CALL FOR RESEARCH PROJECTS 2020

AMOUNT OF THE GRANT: €200,000

GUT MICROBIOTA & POST-ANTIBIOTIC OR POST-INFECTIOUS FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS

Submission deadline: 30 November 2019

Decision of the International Scientific Committee: March 2020

Please send the application form by email to: apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com

Further information available on: www.BiocodexMicrobiotaFoundation.com

En una palabra:

- una web **6 idiomas** (2 nuevos en 2019)
- **+ de 500 000 visitantes en 2019** (visitas 2018 x 7.4)
- **9 Newsletters**
- **10 dossiers temáticos**
- **15 vídeos**
- más de **300 noticias** (10 novedades/mes)

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. Francisco Guarner***Servicio de Aparato Digestivo,
Hospital Vall d'Hebron,
Barcelona, 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:****Dr. Paúl Cárdenas***Instituto de Microbiología,
Universidad San Francisco de Quito,
Ecuador***Prof. Gourdas Choudhuri***Hospital Fortis, Haryana, India***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:
Faecalibacterium prausnitzii,
Science Photo Library / Alamy*