

MICROBIOTA

3

BIOCODEX BOLETÍN | MARZO 2018



ÍNDICE



SÍNTESIS
—
TRATAMIENTO CON
ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS:
CONSECUENCIAS A CORTO
Y LARGO PLAZO SOBRE
EL MICROBIOMA

4

**ARTÍCULO
COMENTADO**
—
ADULTO
NIÑO

8



XXXth International Workshop
on Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer
September 7 - 9, 2017 | Bordeaux | France

**DE VUELTA
DEL CONGRESO**
—
CONGRESO DEL EHMSG
EN BURDEOS
CONGRESO « ASIAN
PACIFIC DIGESTIVE WEEK »

12

REVISIÓN DE PRENSA
—

16



ACTUALIDADES
—
CONVOCATORIA DE
PROYECTOS
LOS «PRO» DE LA RED
ENCUENTROS

19

EDITORIAL



Dr. Maxime Prost
*Director de asuntos médicos
Francia*



Stéphane Eifler
*Director de asuntos médicos
internacionales*

**“ TOMA DE ANTI-
BIÓTICOS: CONSE-
CUENCIAS A MEDIO
Y LARGO PLAZOS,
ESPECIALMENTE
CUANDO ESTOS
SE ADMINISTRAN
A EDADES MUY
TEMPRANAS. ”**

Estimados lectores: Desde el descubrimiento de los antibióticos en la primera mitad del siglo XX, las pruebas de su eficacia para el manejo de enfermedades infecciosas han sido ampliamente demostradas. Sus acciones frente a las bacterias patógenas los vuelven a menudo indispensables y, en ocasiones, de importancia vital. No obstante, como su eficacia antibacteriana no se restringe a las bacterias patógenas, su uso ocasiona también un profundo desequilibrio en la microbiota intestinal, que puede originar una disbiosis.

Todos conocemos la diarrea asociada a los antibióticos, consecuencia, a corto plazo, de esta disbiosis posterior a la ingesta de antibióticos. El catedrático Yvan Vandenplas (Bruselas, Bélgica) evoca aquí los trabajos recientes que ponen de manifiesto la repercusión a medio y largo plazo de la ingesta de antibióticos, especialmente cuando se administran a edades tempranas de la vida.

Muchas son las aplicaciones potenciales del trasplante fecal. El catedrático Harry Sokol (París, Francia) detalla los resultados obtenidos por el equipo de M. Nieuwdorp en pacientes con síndrome metabólico: el trasplante de heces proveniente de donantes delgados mejora la sensibilidad a la insulina de los pacientes obesos con síndrome metabólico.

El procedimiento también puede resultar útil para mejorar nuestros conocimientos en fisiopatología. El catedrático Emmanuel Mas (Toulouse, Francia) comenta aquí sus últimos trabajos, que muestran que la transferencia de heces de lactantes con cólicos a ratones induce una hipersensibilidad visceral. Esos resultados respaldan la existencia de un mecanismo doloroso abdominal y la implicación, directa o indirecta, de la microbiota intestinal en la fisiopatología de los cólicos.

La microbiota intestinal ocupó un lugar de honor en el 30º congreso del European Helicobacter & Microbiota Study Group (del 7 al 9 de septiembre, Burdeos) y de la Asian Pacific Digestive Week (del 23 al 26 de septiembre, Hong Kong): los catedráticos Francis Mégraud (Burdeos, Francia) y Uday C. Ghoshal (Lucknow, India) comentan los puntos esenciales que fueron tratados.

Finalmente, en su revisión de prensa, el catedrático Ener C. Dinleyici (Eskisehir, Turquía) comenta las últimas recomendaciones de la World Gastroenterology Organisation sobre el uso de prebióticos y probióticos en pediatría, y menciona las consecuencias a corto y a medio plazo en los lactantes, relacionadas con la antibioprofilaxis intraparto.

Esperamos que disfruten de la lectura.



© Fotolia

SÍNTESIS

❖ TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS: CONSECUENCIAS A CORTO Y LARGO PLAZO SOBRE EL MICROBIOMA

La microbiota intestinal humana consiste en los microorganismos que viven en el intestino, y se ha calculado que equivale a la cantidad total de células humanas en el organismo [1]. La colonización microbiana del intestino humano comienza en el útero, ya que se han encontrado bacterias en el cordón umbilical, la placenta, el líquido amniótico y el meconio [2]. Después del nacimiento, una microbiota diversificadora coloniza rápidamente el tracto gastrointestinal, y es en los primeros años de vida que se constituye un microbioma intestinal estable. La colonización microbiana está determinada por muchos factores, por ejemplo la microbiota materna, el tipo de parto, la alimentación, y medicamentos como los antibióticos y los inhibidores de la bomba de protones [1]. Los antibióticos no solo matan a los patógenos bacterianos, sino que también alteran profundamente el equilibrio del microbioma gastrointestinal. El uso de antibióticos aumentó mundialmente en un 36 % en una década, y son una causa bien conocida de disbiosis [3]. Si bien las consecuencias a corto plazo de la disbiosis inducida por antibióticos son bien conocidas, están surgiendo datos recientes relacionados con las consecuencias a largo plazo. Estas consecuencias son el foco de este informe.



Por el Prof. Yvan Vandenplas
Jefe del Departamento de Pediatría,
KidZ Health Castle, Bruselas, Bélgica

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

La consecuencia más frecuente y mejor estudiada de la disbiosis intestinal debido a la toma de antibióticos es la diarrea asociada a antibióticos (DAA). La DAA ocurre en $\pm 20\%$ de los ciclos de antibiótico, y depende del tipo de sustancia, el factor de riesgo de los pacientes (factores del huésped, estado de hospitalización, brotes nosocomiales) y de la definición de DAA. La DAA se define como un cambio en la frecuencia de las heces, con al

menos 3 deposiciones líquidas por día durante 2 días consecutivos, que ocurren durante el tratamiento con antibióticos (aparición temprana), o de 2 a 6 semanas (aparición tardía), y si no se puede identificar otra causa (infección bacteriana o viral concomitante, uso de laxantes, otras causas). La clase de antibióticos (amplio espectro), la duración de la administración y la edad del paciente son factores de riesgo en el desarrollo de DAA. La administración de algunas cepas de probióticos como *Lactobacillus rhamnosus* y *Saccharomyces boulardii* reducen la incidencia y la gravedad de la DAA [4].

ANTIBIÓTICOS EN EDAD TEMPRANA

Es posible que los antibióticos tengan un efecto mucho más amplio, en especial si se administran en la etapa perinatal o en niños pequeños. Durante el parto vaginal o en la cesárea, los antibióticos están relacionados con la disbiosis de la microbiota intestinal infantil [5]. La disbiosis adquirida durante la etapa perinatal o a edades tempranas tiene consecuencias a largo plazo. El tratamiento con antibióticos en la madre durante el embarazo y la lactancia provoca alteraciones profundas en la composición de la microbiota de las madres y de los lactantes [6]. Los antibióticos prenatales están asociados a un mayor índice de masa corporal (IMC) a la edad de dos años [7].

ANTIBIÓTICOS Y PESO

Desde la década de 1950, se han utilizado dosis subterapéuticas de antibióticos como promotores del crecimiento en la cría de animales [8]. El efecto es más pronunciado con antibióticos de amplio espectro y disminuye cuando los animales se crían en buenas condiciones sanitarias. La evidencia empírica en aumento sugiere que los antibióticos también afectan el crecimiento humano. En 1955, un estudio comparativo aleatorizado en reclutas de la Marina demostró que un ciclo de 7 semanas de antibióticos provocaba un aumento de peso significativamente mayor en el grupo tratado en comparación con el grupo con placebo [8].

Existe una relación lineal positiva entre el peso en el nacimiento y el IMC en niños de 6 a 7 años, presente en países de diferente nivel económico [9]. La microbiota intestinal de los lactantes predice el IMC futuro, y puede servir como indicador temprano de riesgo de obesidad. Las bifidobacterias y los estroptococos, que son indicadores de la maduración de la microbiota en niños pequeños, son posibles candidatos de la programación metabólica de los niños, y su influencia en el IMC parece depender del uso de antibióticos [10].

La exposición a antibióticos antes de los 6 meses de edad o de forma repetida durante el primer año de vida se ha relacionado con un aumento en la masa corporal en niños sanos [11]. La exposición repetida a antibióticos a temprana edad, en especial a agentes betalactámicos, está relacionada con un aumento de peso y de altura [12]. Es posible que estos efectos desempeñen un papel en la epidemia mundial de obesidad infantil y, además,

subrayan la importancia del uso sensato de antibióticos durante el primer año de vida, lo que favorece el uso de antibióticos de espectro reducido [11]. Si se pudiera establecer la causalidad de la obesidad en estudios futuros, esto justificaría aún más la necesidad de un uso restrictivo de los antibióticos [12].

La administración de tres o más ciclos de antibióticos en niños menores de dos años de edad está asociada con un aumento en el riesgo de obesidad infantil temprana [13]. En un estudio de cohortes, el 6,4 % de los niños eran obesos a la edad de cuatro años [13]. En esta cohorte, la exposición a antibióticos se asociaba con un aumento en el riesgo de obesidad a los cuatro años: cuantos más ciclos de antibióticos, mayor era el riesgo [13]. Los niños que recibieron antibióticos en el primer año de vida eran más propensos a tener sobrepeso más adelante en su infancia, si se los compara con aquellos que no estuvieron expuestos (32,4 % vs. 18,2 % a la edad de 12 años, $p = 0,002$) [14]. La exposición repetida a antibióticos de amplio espectro en edades de 0 a 23 meses está asociada con la obesidad infantil temprana [15].

Sin embargo, algunos estudios aportaron resultados contradictorios. La exposición a antibióticos dentro de los primeros 6 meses de vida, en comparación con la no

exposición, no estuvo asociada con una diferencia estadísticamente significativa con el aumento de peso hasta los 7 años de edad [16].

MICROBIOMA INTESTINAL: INMUNIDAD Y ALERGIA ALIMENTARIA

Las interacciones simbióticas del huésped y los microbios son esenciales para el desarrollo metabólico y de inmunización del huésped. La colonización temprana de la microbiota puede influenciar el desarrollo de enfermedades inmunológicas y metabólicas [1].

Se encontró una relación clara entre el uso de antibióticos a temprana edad (3 o más ciclos de tratamiento) y la alergia a la leche, a otros alimentos y a otros tipos de alergias, en un análisis de datos longitudinal de 30 060 niños [17]. Estas relaciones eran más notables en niños más pequeños, y eran diferentes según el tipo de antibiótico [17].

El uso de antibióticos antes y durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de alergia a la leche de vaca en los hijos,



Saccharomyces boulardii © Photo Biocodex.



© Fotolia.

y persistió tras ajustar posibles factores de confusión [17]. El riesgo de alergia a la leche de vaca aumentó con una cantidad mayor de antibióticos administrados en niños, desde el nacimiento hasta el diagnóstico (test de tendencia $p < 0,001$) [18]. La profilaxis antibiótica durante el parto tuvo un efecto importante en la población microbiana fecal, particularmente en lactantes amamantados [19]. La administración de antibióticos durante el parto resulta en una reducción significativa de las cepas de *Bifidobacterium spp.* [20]. La menor abundancia de estos microorganismos beneficiosos, junto con el aumento en la cantidad de bacterias potencialmente patógenas, puede sugerir que estos niños estarán más expuestos a trastornos gastrointestinales o de salud general en el futuro [20].

ANTIBIÓTICOS Y VÍAS RESPIRATORIAS

Los antibióticos administrados durante la primera semana de vida son un factor de riesgo para la rinitis alérgica y las sibilancias, mientras que la introducción temprana de alimentos sólidos, como el pescado, y vivir en una granja, son factores protec-

tores del desarrollo posterior de alergias. Los antibióticos administrados durante el primer año de vida están relacionados con un riesgo aumentado de asma [21]. La solidez de la relación difiere según la clase de antibióticos, que se correlaciona con su efecto en el microbioma intestinal [21].

La exposición a antibióticos se relacionó con un aumento en el riesgo de padecer asma en las edades de 3 y 6 años [22], en presencia o ausencia de una infección en las vías respiratorias inferiores, durante el primer año de vida [22]. El efecto adverso de los antibióticos fue particularmente intenso en niños sin historial familiar de asma ($P(\text{interacción}) = 0,03$) [22]. La toma de antibióticos también fue un factor de riesgo para un resultado positivo en la prueba de alergia en sangre o piel. Según una revisión científica sistemática publicada en 2011, la exposición a antibióticos en el primer año de vida es un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma. Los estudios retrospectivos obtuvieron la mayor estimación de riesgo combinado para el asma, en comparación con estudios prospectivos y de bases de datos. Las infecciones respiratorias, la aparición tardía de asma (a los 2 años o posterior) y la exposición a antibióticos durante el embarazo son factores de riesgo independientes.

El uso de antibióticos en el primer año de vida se relacionó con el desarrollo de sibilancias transitorias y de asma persistente [23]. Se observó un efecto entre dosis y respuesta: tras recibir 5 o más ciclos de antibiótico, el riesgo de desarrollar asma aumentó significativamente ($p < 0,01$). No existe relación entre el uso de antibióticos y el asma de aparición tardía [23]. El uso de antibióticos en el primer año de vida está relacionado con un aumento en el riesgo de desarrollar asma de inicio temprano, antes de los 3 años de edad. La causalidad inversa y un sesgo protopático pueden ser factores de confusión de esta relación [23].

ANTIBIÓTICOS Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La exposición a antibióticos en la infancia está asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y esta relación disminuye al aumentar la edad de exposición a antibióticos. La exposición antes de 1 año de edad implica un mayor riesgo, que disminuye a los 5 y 15 años, aunque incluso a la edad de 15 años todavía representa un factor de riesgo importante para desarrollar EII [24]. Cada ciclo de antibióticos aumentó el riesgo de EII en un 6 % (4 %-8 %) [24]. Como en cualquier estudio observacional, la causalidad no puede deducirse de esos días, y los factores de confusión por indicación (prescripción de antibióticos a niños con síntomas intestinales de EC todavía no diagnosticada) deben tenerse en cuenta [25]. El uso de antibióticos es común en la infancia, y su potencial como factor de riesgo medioambiental para la EII justifica su control [25]. La exposición a antibióticos tiene una fuerte relación con la enfermedad de Crohn, que se intensifica en niños, pero no es significativa para la colitis ulcerosa [26].

ANTIBIÓTICOS Y DIABETES

La exposición a una sola prescripción de antibióticos no se ha asociado con un riesgo mayor de diabetes [27], mientras que con dos a cinco ciclos de antibióticos existe una relación con el aumento de ries-

go diabético para la penicilina, las cefalosporinas, los macrólidos y las quinolonas. El riesgo aumentó con la cantidad de ciclos de antibióticos. No hubo relación entre la exposición a antivirales y antifúngicos, y el riesgo de diabetes [27]. Es posible que la exposición a antibióticos aumente el riesgo de padecer diabetes tipo 2 [28]. Sin embargo, estos hallazgos también pueden indicar un aumento de la utilización de antibióticos debido al aumento del riesgo de infecciones en pacientes con diabetes todavía no diagnosticada [28]. La exposición a antibióticos en la niñez generalmente no tiene relación con el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 [29]. Estudios futuros deberían analizar los efectos de las múltiples exposiciones a antibióticos de amplio espectro durante el segundo año de vida.

ANTIBIÓTICOS Y NEOPLASIAS

En el caso de las neoplasias gastrointestinales, el uso de penicilina está relacionado con un riesgo elevado de cáncer de esófago, de estómago y de páncreas [30]. Esta asociación aumentaba con la cantidad de ciclos de antibióticos. El cáncer de pulmón aumentaba con el uso de penicilina, de cefalosporinas o de macrólidos. El riesgo de cáncer de próstata aumentaba ligeramente con el uso de penicilina, de quinolonas, de sulfonamidas y de tetraciclinas. El riesgo de cáncer de mama está ligeramente relacionado con la exposición a sulfonamidas. No hubo relación entre la exposición a antivirales y fungicidas, y el riesgo de cáncer [30].

CONCLUSIÓN

En ocasiones, los antibióticos son inevitables y, a veces, salvan vidas. Sin embargo, también provocan disbiosis intestinal, que se relaciona con resultados adversos, como DAA. Es fundamental utilizar los antibióticos con prudencia, no solo para reducir la propagación de organismos resistentes a los antibióticos, sino también para minimizar las consecuencias metabólicas a largo plazo potencialmente perjudiciales de la exposición temprana a antibióticos. La administración de algunas cepas específicas de probióticos, como *Saccharomyces boulardii*, reduce el riesgo de desarrollar DAA. No se ha validado mediante estudios si los probióticos pueden reducir el riesgo de desarrollar otros efectos adversos de la disbiosis intestinal.



© Fotolia.

Referencias

- Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr* 2017 ; 106 : 87-94.
- Collado MC, Cernada M, Bauerl C, Vento M, Perez-Martinez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes* 2012 ; 3 : 352-65.
- Yasmin F, Tun HM, Konya TB, et al. ; CHILd Study Investigators, Scott JA, Dinu I, Kozyrskiy AL. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. *Front Pediatr* 2017 ; 5 : 200.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. ; ESPGHAN Working Group for Probiotics & Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 ; 62 : 495-506.
- Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. ; CHILd Study Investigators. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016 ; 123 : 983-93.
- Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, Radens CM, Williams BL, Lamoué-Smith ES. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol* 2016 ; 196 : 3768-79.
- Cassidy-Bushrow AE, Burmeister C, Havstad S, et al. Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)* 2017 [Epub ahead of print].
- Forrest CB, Block JP, Bailey LC. Antibiotics, infections, and childhood obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 ; 5 : 2-3.
- Mitchell EA, Stewart AW, Braithwaite I, et al. ; ISAAC Phase Three Study Group. Birth weight and subsequent body mass index in children: an international cross-sectional study. *Pediatr Obes* 2017 ; 12 : 280-5.
- Korpela K, Zijlmans MA, Kuitunen M, et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome* 2017 ; 5 : 26.
- Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015 ; 135 : 617-26.
- Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts IC. Early life antibiotic exposure and weight development in children. *J Pediatr* 2016 ; 176 : 105-13.e2.
- Scott F, Horton DB, Mamtani R, et al. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 120-9.e5.
- Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskiy AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2014 ; 38 : 1290-8.
- Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr* 2014 ; 168 : 1063-9.
- Gerber JS, Bryan M, Ross RK, et al. Antibiotic exposure during the first 6 months of life and weight gain during childhood. *JAMA* 2016 ; 315 : 1258-65.
- Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2017 ; 47 : 236-44.
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology* 2013 ; 24 : 303-9.
- Mazzola G, Murphy K, Ross RP, et al. Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent Group B Streptococcal disease. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0157527.
- Aloisio I, Quagliarello A, De Fanti S, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi-hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016 ; 100 : 5537-46.
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015 ; 45 : 137-45.
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011 ; 173 : 310-8.
- Ong MS, Umetsu DT, Mandl KD. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014 ; 112 : 441-5.e1.
- Kronman MP, Zautis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012 ; 130 : e794-803.
- Hvid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011 ; 60 : 49-54.
- Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1728-38.
- Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol* 2015 ; 172 : 639-48.
- Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 3633-40.
- Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsbøll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics in childhood and risk of Type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabet Med* 2017 ; 34 : 272-7.
- Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation--Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer* 2015 ; 51 : 2655-64.



PUNTOS CLAVE

- El TMF de donante delgado mejora la sensibilidad a la insulina de pacientes obesos con síndrome metabólico
- Existe una variabilidad interindividual en la respuesta y esta última es transitoria
- La mejora de la sensibilidad a la insulina está relacionada con cambios en los metabolitos plasmáticos
- La respuesta al TMF depende de la composición inicial de la microbiota de los pacientes

relación causal entre las anomalías de la microbiota y el síndrome metabólico, dado que el fenotipo es transferible por TMF [2]. Si bien numerosos estudios observacionales han sugerido correlaciones entre una composición alterada de la microbiota y el metabolismo humano, ha sido difícil probar la causalidad. Los autores del presente estudio han demostrado previamente, en un pequeño estudio piloto, que el TMF de donante delgado a hombres con síndrome metabólico inducía una mejora del metabolismo glucídico, de forma paralela a cambios en la microbiota fecal y duodenal [3]. Esos resultados animaron a los autores a estudiar los efectos a corto y largo plazo del TMF de donante delgado en la composición de la microbiota intestinal en un grupo más grande de hombres con síndrome metabólico, y a explorar la fisiopatología de la resistencia a la insulina, correlacionando los cambios de la microbiota intestinal con varios marcadores del metabolismo. Además, los autores han intentado identificar las características basales de la microbiota de los receptores que permitan explicar la mejora de la sensibilidad a la insulina en determinados pacientes (identificados como respondedores metabólicos) pero no así en otros (no respondedores).

Referencias

1. Khan MT, Nieuwoudorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab* 2014 ; 20 : 753-60.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 ; 444 : 1027-31.
3. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 913-16.e7.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS BRINDADOS POR ESTE ESTUDIO?

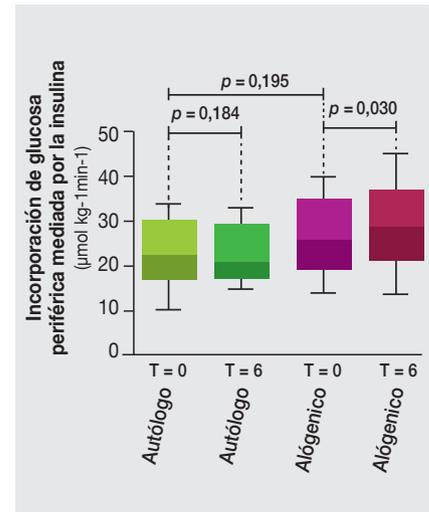
Treinta y ocho hombres obesos con síndrome metabólico fueron incluidos y aleatorizados en el grupo TMF alogénico (n = 26) o en el grupo autólogo (n = 12). El TMF se realizó por sonda nasoduodenal y se repitió 6 semanas después. Dieciocho semanas después del TMF, no se observaba ningún efecto, ni en la microbiota, ni en los parámetros del síndrome metabólico. Ahora bien, 6 semanas después del TMF, la microbiota del grupo TMF alogénico se había modificado, y los parámetros metabólicos, en especial la sensibilidad a la insulina, habían mejorado, mientras que no se observaba ningún cambio en el grupo TMF autólogo (**Figure 1**). Contrariamente a lo sucedido en su anterior estudio, no se observó ningún cambio en la concentración de butirato fecal [3]. Por el contrario, el TMF alogénico estaba asociado a un aumento de la concentración de acetato fecal, así como a modificaciones del porcentaje de una treintena de metabolitos sanguíneos, muchos de ellos implicados en el metabolismo del triptófano. En el subgrupo de pacientes que respondieron favorablemente al TMF alogénico, se observaron cambios en la microbiota fecal como, por ejemplo, un aumento de la bacteria *Akkermansia muciniphila*, cuyos efectos favorables sobre el síndrome metabólico se han demostrado en ratones. Los autores también pusieron en evidencia que la composición basal de la microbiota, así como su poca diversidad, permitían predecir una buena respuesta al TMF.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Las intervenciones en la microbiota intestinal, y en particular el TMF, son una pista terapéutica válida en el síndrome metabólico. Sin embargo, existe una fuerte variabilidad interindividual en la respuesta, que puede vincularse tanto a factores del huésped como del donante. Por otra parte, los efectos son relativamente modestos con un único TMF y, en el mejor de los casos, son transitorios. Estrategias más focalizadas, como el uso de probióticos de nueva generación (bacterias provenientes de la microbiota), y con una administración prolongada, son más atractivas y se encuentran actualmente en estudio.

▼ FIGURA 1

Sensibilidad periférica previa a la insulina y 6 semanas después del trasplante fecal alogénico o autólogo.



CONCLUSIÓN

Este estudio de intervención demuestra que la microbiota intestinal no es un simple testigo pasivo sino un actor en el síndrome metabólico. Los mecanismos implicados podrían pasar por la producción de metabolitos por parte de la microbiota intestinal que modulen las vías de señalización del huésped. Sin embargo, los efectos son relativamente modestos y transitorios. Estrategias más focalizadas, como el uso de probióticos de nueva generación, y con una administración prolongada, son más atractivas y se encuentran actualmente en estudio.



© Fotolia

ARTÍCULO COMENTADO NIÑO

EL CONTENIDO DE HECES DE LACTANTES CON CÓLICOS INDUCE HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL EN RATONES

Eutamène H, Garcia-Rodenas CL, Yvon S, et al. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. Neurogastroenterol Motil 2017 ; 29 : e12994.



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

¿QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA?

Los cólicos del lactante forman parte de las alteraciones funcionales gastrointestinales y se definen según los criterios de Roma. Su fisiopatología todavía es poco conocida, si bien se sospecha de un mecanismo intestinal doloroso. Hay estudios que sugieren que una perturbación de la microbiota intestinal, un aumento de la permeabilidad intestinal, y una inflamación intestinal de bajo grado, estarían implicados en la hipersensibilidad visceral. Esos factores intervienen en la fisiopatología del síndrome del intestino irritable. En este síndrome, una anomalía del balance entre proteasas y antiproteasas tiene un rol en la hipersensibilidad visceral y en la inflamación de bajo grado.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS BRINDADOS POR ESTE ESTUDIO?

El objetivo de este estudio era investigar si una perturbación de la microbiota intestinal, asociada a un aumento de las proteasas intestinales, era capaz de inducir una hipersensibilidad visceral. En el estudio se incluyeron niños en lactancia materna de entre 1 y 4 meses de edad. No había diferencias en cuanto a la duración del embarazo, al peso en el nacimiento y a los antecedentes familiares de alergia, entre el grupo con cólicos (n = 7) y

Poco se comprende de la fisiopatología de los cólicos infantiles, a pesar de que diversos estudios informan sobre la disbiosis intestinal en lactantes con cólicos. Nuestro objetivo fue evaluar la hipótesis de que la disbiosis asociada a los cólicos está relacionada con una hipersensibilidad visceral desencadenada por una alteración del contenido intraluminal.

Se estudiaron muestras fecales de siete lactantes con cólicos y de otros siete sin cólicos. Se infundieron sobrenadantes fecales (SF) en cólores de ratones C57/Bl6 (n=10/muestra). Posteriormente se evaluó la sensibilidad visceral en los animales mediante el registro de la respuesta muscular abdominal a la distensión colorrectal (DCR) a través de una electromiografía (EMG). Se evaluó la actividad de las proteasas de cisteína y serina en los SF con sustratos específicos. Se analizó la composición de la microbiota fecal de lactantes mediante la extracción de ADN y de la pirosecuenciación del gen 16S rARN.

Los SF de los lactantes con cólicos desencadenaron una actividad mayor en la EMG que los SF de los lactantes sin cólicos, en respuesta a los mayores volúmenes de DCR y en general, ya que se evaluó el área bajo la curva de la EMG en todos los volúmenes de la DCR. El tiempo de llanto de los lactantes está fuertemente relacionado con la actividad de la EMG de los ratones. La variedad de microbiota y la diversidad filogénica aumentaron en el grupo con cólicos, sin mostrar alteraciones destacadas en la composición microbiana. En el grupo con cólicos solo aumentaron *Bacteroides vulgatus* y *Bilophila wadsworthia*. La abundancia de *Bacteroides vulgatus* está positivamente relacionada con la sensibilidad visceral. No se encontraron diferencias en las actividades de la proteasa.

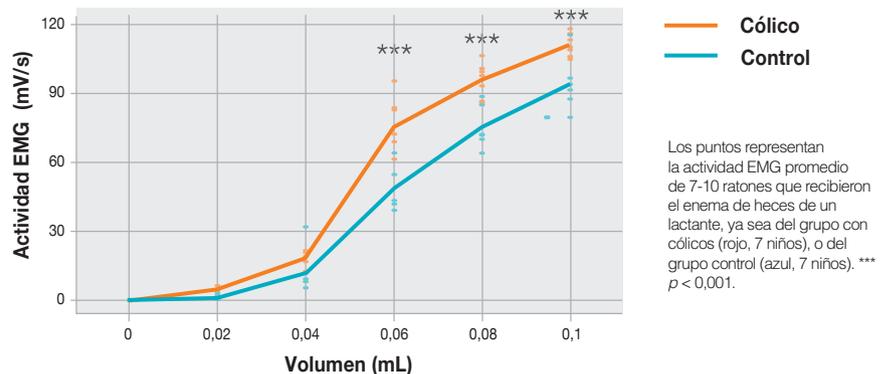


PUNTOS CLAVE

- Las heces de lactantes con cólicos desencadenan una hipersensibilidad visceral, como los que encontramos en el síndrome del intestino irritable.
- Se necesitan estudios complementarios para determinar los compuestos implicados, su mecanismo de acción y su relación con una perturbación de la microbiota intestinal.

▼ FIGURA 1

Respuesta electromiográfica (EMG) de los ratones a la distensión colorrectal con posterioridad a un enema de heces.



el grupo control ($n = 7$). Por definición (criterios de Roma III), solo la duración de llanto difería, en promedio de $240 \pm 95,95$ minutos (grupo con cólicos) frente a $24,04 \pm 19,65$ minutos (grupo control).

Los enemas rectales de heces de lactantes con cólicos provocaron una hipersensibilidad significativa durante la distensión rectal con volúmenes más importantes (+55 %, $p < 0,001$ a 0,06 mL; +27 %, $p < 0,001$ a 0,08 mL y +19 %, $p < 0,001$ a 0,1 mL) (Figure 1), pero también en respuesta global (aumento del área bajo la curva de +33 %, $p < 0,001$). Además, existía una correlación positiva con la duración de llanto para esos volúmenes de distensión (Figure 2). Por el contrario, no había diferencias en cuanto a las cantidades de proteasas (serina, y sustancias similares a la tripsina y la elastasa) entre ambos grupos.

Finalmente, el análisis de la microbiota mostró un aumento de la diversidad y una mayor abundancia de *Bacteroides*

vulgatus y de *Bilophila wadsworthia* en los niños con cólicos de lactante. La abundancia relativa de *B. vulgatus* estaba asociada positivamente a la hipersensibilidad de los ratones ($p = 0,021$) y no significativamente a la duración de lo llanto ($p = 0,067$).

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio muestra que un componente contenido en las heces del lactante con cólicos es capaz de desencadenar una hipersensibilidad visceral en ratones. Podría tratarse de un aumento de un compuesto nociceptivo o de la disminución de un compuesto antinociceptivo. No se trata de una alteración del balance proteolítico, pero es posible que ese compuesto sea provocado por una microbiota intestinal diferente. Sin embargo, es necesario realizar estudios complementarios para identificar cuál podría ser ese compuesto, y cuál sería el mecanismo de acción.

CONCLUSIÓN

La transferencia de heces de lactantes con cólicos vía enema a ratones es capaz de inducir una hipersensibilidad visceral.

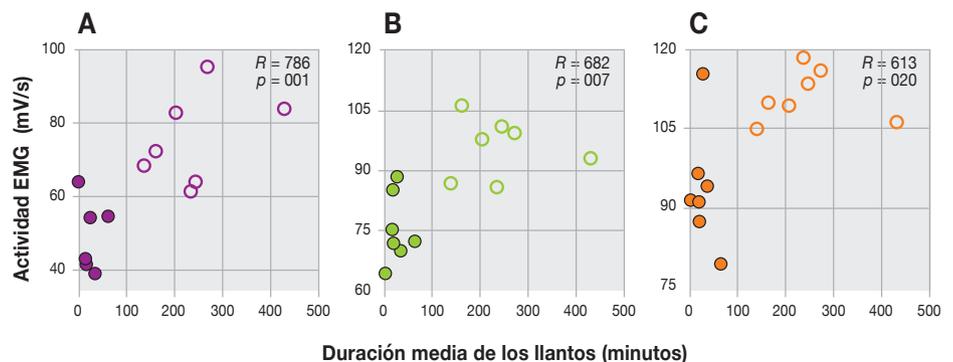
Esto causa un mecanismo abdominal doloroso y la implicación, directa o indirecta, de la microbiota intestinal en la fisiopatología de los cólicos del lactante.

Este modelo podría utilizarse para determinar cuáles son las vías metabólicas modificadas por una perturbación de la microbiota intestinal e implicadas en los cólicos del lactante.

▼ FIGURA 2

Correlaciones de Pearson entre la respuesta electromiográfica (EMG) a la distensión colorrectal y la duración de llanto.

Los volúmenes de distensión eran de 0,06 mL (A), 0,08 mL (B) y 0,1 mL (C).



XXXth International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer

September 7 – 9, 2017 | Bordeaux | France



DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el Prof. Francis Mégraud
*Laboratorio de Bacteriología
Hospital Universitario Pellegrin,
Bordeaux, Francia*

❖ CONGRESO DEL EHMSG EN BURDEOS

INFORME SOBRE EL 30º CONGRESO
DEL GRUPO EUROPEO
DE HELICOBACTER



SEPTIEMBRE 2017



BURDEOS, FRANCIA

Del 7 al 9 de septiembre de 2017 se realizó el 30º congreso del *European Helicobacter & Microbiota Study Group* en Burdeos, Francia, donde ya tuvo lugar el primer encuentro de este grupo en 1988. Un importante avance fue la incorporación, como tema, de la microbiota intestinal, que incluyó un curso de posgrado sobre "Antibioticoterapia y el intestino: nuevos conceptos", una clase magistral sobre la microbiota y varios simposios y talleres sobre el tema.

LA APORTACIÓN DETERMINANTE DE LA CULTURÓMICA

D. Raoult de Marsella, Francia, realizó la primera presentación del curso de posgrado, durante la cual se repasaron los conceptos de la microbiota intestinal mediante *culturomics*. De hecho, los estudios con secuenciación de ADNr 16S y la metagenómica han abierto este campo, pero tienen limitaciones, tales como

discrepancias que ocurren a nivel de la extracción de ADN, de la secuenciación y del análisis bioinformático, y por falta de minorías de población. Por estos motivos, surgió el concepto de *culturomics*, que permite el descubrimiento de un número importante de nuevas especies bacterianas, *Archaea*, y también grandes virus, que no pudieron detectarse por análisis metagenómicos. Este enfoque, que al comienzo era extremadamente engorroso (200 medios diferentes

utilizados), ahora es más práctico en su laboratorio, donde se utilizan únicamente 17 medios en simultáneo, lo que permite detectar discrepancias todas las semanas.

MICROBIOTA Y ANTIBIÓTICOS

La segunda charla también fue fascinante. M. Blaser (Nueva York, NY, EE. UU.) presentó la supuesta conexión entre la microbiota intestinal y varias enfermedades crónicas cuyas etiologías siguen siendo dudosas, como el asma, la obesidad, la diabetes y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. La prevalencia de estas enfermedades aumenta en todo el mundo, y en paralelo al aumento del uso de los antibióticos. Actualmente existen datos que demuestran que las bacterias que han coevolucionado con el humano son esenciales para una buena salud. La microbiota se establece en una franja de edad (entre los 0 y los 3 años) y es posible que el consumo de antibióticos a esta edad resulte en la desaparición de parte de la microbiota y, por lo tanto, de la diversidad bacteriana, que es un importante criterio para la salud. Los experimentos en ratones han demostrado que los antibióticos pueden modificar la

composición de la microbiota intestinal, que tienen un impacto en el aumento de la adiposidad y la modificación de la respuesta inmunológica, así como que favorecen el desarrollo de varias enfermedades.

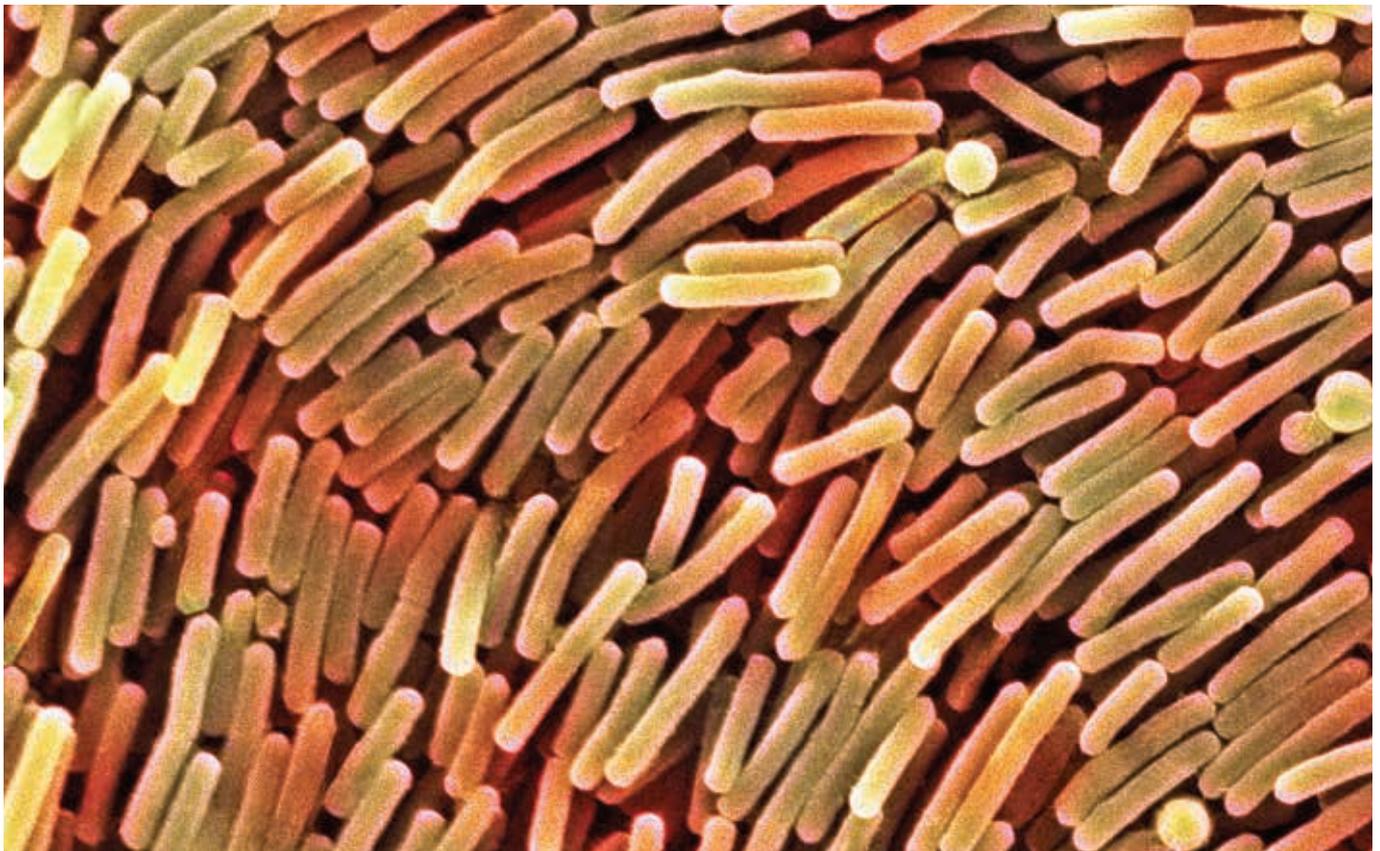
Después de describir el estado actual de la disbiosis intestinal asociada con varias enfermedades, un enfoque interesante fue considerar cómo limitar el efecto de los antibióticos en la microbiota intestinal. Una primera aproximación sería agregar probióticos a los tratamientos con antibióticos, pero los probióticos no son todos iguales. *Saccharomyces boulardii* parece destacar en esta área. Todos los estudios demuestran el efecto beneficioso de esta levadura sobre la diarrea asociada a los antibióticos. Entre los lactobacilos, hay una especie emergente interesante para este fin: *Lactobacillus rhamnosus GG*, como explicó H. Sokol.

NUEVAS APROXIMACIONES

Actualmente existen enfoques sin probióticos que previenen la disbiosis intestinal. Estos fueron presentados por A. Andremont. De hecho, los antibióticos

se absorben en el intestino delgado, y sus efectos negativos en la microbiota intestinal ocurren esencialmente en el colon. Ya se ha intentado administrar betalactamasa en el colon para evitar los efectos de los antibióticos betalactámicos, así como otras alternativas que utilizan carbón activado de tipo absorbente recubierto. Los experimentos en ratones y perros han sido exitosos, en especial para los antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas.

Una vez que se establece la disbiosis, es posible la restauración mediante un trasplante de microbiota fecal (TMF). Un TMF alogénico puede curar la infección por *Clostridium difficile*. El autotrasplante puede ser una opción en caso de un tratamiento con antibióticos planificado, y sería más aceptable debido a que se evitaría un riesgo por patógenos desconocidos. El TMF necesita una legislación común en Europa y una estandarización de su proceso.



Clostridium difficile © Getty images.

ASIAN PACIFIC DIGESTIVE WEEK

23-26 SEPTEMBER 2017
HONG KONG



© Fotolia

DE VUELTA DEL CONGRESO



Por el Prof. Uday C Ghoshal
Departamento de Gastroenterología,
SGPGI, Lucknow, India

FOCO SOBRE LA SEMANA ASIA PACÍFICO DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS

SEPTIEMBRE 2017
HONG KONG

La comprensión del sistema gastrointestinal (GI) y de sus trastornos ha mejorado recientemente gracias a los conocimientos sobre la microbiota intestinal (MI) y la disbiosis [1]. Durante este congreso se presentaron varios aspectos de la MI, que mencionamos en este artículo.

INTRODUCCIÓN A LA MI

Considerada como un auténtico órgano, la microbiota intestinal posee 10 veces más células (10^{14}) que las células humanas de nuestro organismo (10^{13}) [2]. Las funciones de la MI incluyen la digestión de los alimentos, el metabolismo de medicamentos y toxinas, la síntesis de

vitaminas, un efecto barrera frente a las bacterias patógenas, una modulación de las funciones del sistema nervioso central, endocrino e inmunológico [2]. Si consideramos las diversas funciones de la MI, podemos asumir que su alteración está relacionada con varias enfermedades, y que su modulación puede ser beneficiosa.

LA FUNCIÓN DE LA MI EN EL CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

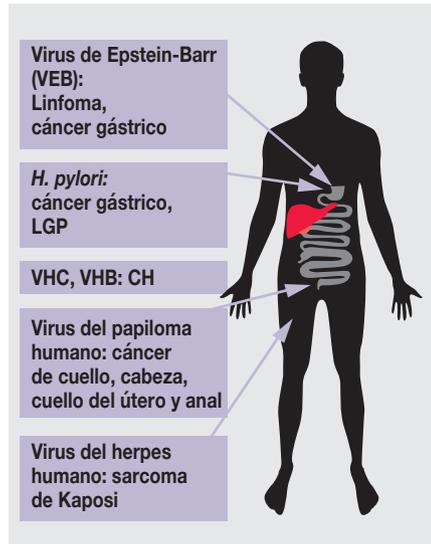
La asociación entre microorganismos y cáncer es conocida (**Fig. 1**) [3]. Recientemente, nuevos datos sugieren el rol de la disbiosis en el CCR. La microbiota fecal de pacientes con pólipos

de colon se parece a la de pacientes con CCR. Mientras que *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* y *Bifidobacterium spp.* están asociados al CCR, las bacterias productoras de ácido láctico (p. ej., *Lactobacillus spp.* y *Eubacterium aerofaciens*) están negativamente asociadas con el CCR. La producción de metano y de H₂S (sulfuro de hidrógeno) asociada a la MI, y la presencia de *Streptococcus bovis*, podrían desempeñar una función en el desarrollo del CCR. Además, se ha sugerido que la obesidad podría estar relacionada con la MI, y esta constituir un factor predisponente de CCR.

▼ FIGURA 1

Relación entre los microbios y el cáncer

(abreviaturas utilizadas: *H. pylori*: *Helicobacter pylori*; LGP: linfoma gástrico primario; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; CH: cáncer hepatocelular.



LA MI Y LA OBESIDAD

La extracción de calorías de los alimentos no solo depende de la función digestiva del intestino delgado, sino también de la extracción de calorías malabsorbidas por la microbiota del colon. Mientras que la presencia de Firmicutes está asociada con una mayor extracción de calorías, las Bacteroidetes tienen el efecto contrario [4].

Se ha evidenciado una microbiota fecal diferente entre personas obesas y personas no obesas. En un estudio retrospectivo de cohortes en el Reino Unido, de 21 714 lactantes, 1306 (6 %) eran obesos a la edad de 4 años. En un análisis de regresión logística y tomando en cuenta el contexto familiar, la exposición a antibióticos antes de los 2 años de edad se asoció al desarrollo de la obesidad, y el número de ciclos de antibióticos se correlacionaba con el desarrollo de la obesidad [5].

OTROS SÍNDROMES METABÓLICOS

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y el síndrome metabólico pueden estar asociados a una disbiosis, incluyendo un aumento cuantitativo de las bacterias del intestino superior [6]. Un estudio no controlado y tres estudios de casos y controles demostraron que el crecimiento excesivo bacteriano en el intestino delgado estaba asociado con la EHNA [6]. Dos estudios demostraron una abundancia relativa menor de Bacteroidetes, y una abundancia mayor de *C. coccoides* y de Prevotella, en pacientes con EHNA. Una mayor extracción de calorías de carbohidratos complejos no absorbidos, una resistencia a la insulina, y una producción endógena de alcohol puede contribuir a la patogenia de la EHNA debido a la disbiosis.

La MI desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina, la diabetes, y tiene una incidencia en su tratamiento. Los pacientes con diabetes tienen microbiotas fecales distintas de las de la población control [4]. Se demostró que la MI es un factor importante de regulación de los niveles de glucosa después de la ingesta de diferentes alimentos, independientemente del ejercicio físico y/o del estilo de vida [7]. Es posible que la metformina, un antiglicémico oral, funcione parcialmente mediante la alteración de la MI. A pesar de que los estudios sobre la función de la MI en la enfermedad coronaria son escasos y poseen resultados diversos, están surgiendo nuevos datos que sugieren su implicación en esta enfermedad.

USO INDEBIDO DE ANTIBIÓTICOS EN ASIA

El uso de antibióticos en Asia es elevado, y la implementación de políticas para el uso debido deja que desear, lo que implica un riesgo de aparición de superbacterias resistentes a los antibióticos. Este uso indebido se explica por una disponibilidad sin restricciones, y un uso en indicaciones inadecuadas como,

por ejemplo, resfriados o gastroenteritis aguda. El uso de probióticos, cuando corresponde, puede ayudar a contener el uso indebido de antibióticos.

MANIPULACIÓN DE LA MI CON AGENTES DIFERENTES DE LOS ANTIBIÓTICOS

Aunque la modulación de la MI por parte de la rifaximina ya se conoce, los probióticos y el trasplante fecal son potencialmente interesantes para tratar los trastornos asociados a la disbiosis. Los probióticos pueden ser prescritos de forma concomitante en caso de tratamiento de eliminación de *Helicobacter pylori*. Hay metaanálisis que muestran que la administración concomitante de probióticos puede restaurar la eubiosis, y aumenta la tasa de erradicación, debido a menores efectos adversos y a un mejor cumplimiento [9].

A partir de 23 ensayos controlados aleatorizados, el Colegio Estadounidense de Gastroenterología recomendó la utilización de probióticos para mejorar el meteorismo y la flatulencia en el síndrome del intestino irritable. Un análisis de Cochrane demostró la utilidad de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* [9]. Un metaanálisis demostró que los probióticos de diferentes especies provocan y mantienen la remisión de la rectocolitis hemorrágica, aunque los datos de la enfermedad de Crohn son limitados [10].

ORIENTACIONES FUTURAS

Con el objetivo de formar un consorcio de la región Asia Pacífico sobre la MI, similar a los grupos europeos y norteamericanos, y de analizar los datos actuales en la región Asia Pacífico, se ha desarrollado y publicado un consenso [9]. Las principales conclusiones del consenso son las siguientes: aumenta la evidencia que respalda el potencial terapéutico de los probióticos para modular las funciones gastrointestinales, y aliviar los síntomas de estos trastornos, pero se necesita más investigación [9].

Referencias

1. Ghoshal, U.C. & Ghoshal, U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Other Intestinal Disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 46, 103-120 (2017).
2. Ghoshal, U.C. *et al.* The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam* 2012, 151085 (2012).
3. Wroblewski, L.E., Peek, R.M., Jr. & Coburn, L.A. The Role of the Microbiome in Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 45, 543-56 (2016).
4. Sohail, M.U., Althani, A., Anwar, H., Rizzi, R. & Marei, H.E. Role of the Gastrointestinal Tract Microbiome in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2017, 9631435 (2017).
5. Scott, F.I. *et al.* Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterology* 151, 120-129 e5 (2016).
6. Ghoshal, U.C. *et al.* Low-grade small intestinal bacterial overgrowth is common in patients with non-alcoholic steatohepatitis on quantitative jejunal aspirate culture. *Indian J Gastroenterol* 36, 390-399 (2017).
7. Zeevi, D. *et al.* Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 163, 1079-1094 (2015).
8. Chey, W.D. SYMPOSIUM REPORT: An Evidence-Based Approach to IBS and CIC: Applying New Advances to Daily Practice: A Review of an Adjunct Clinical Symposium of the American College of Gastroenterology Meeting October 16, 2016 * Las Vegas, Nevada. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 13, 1-16 (2017).
9. Ghoshal, U.C. *et al.* The role of the microbiome and the use of probiotics in gastrointestinal disorders in adults in the Asia-Pacific region - background and recommendations of a regional consensus meeting. *J Gastroenterol Hepatol* 33, 57-69 (2018).
10. Derwa, Y., Gracie, D.J., Hamlin, P.J. & Ford, A.C. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 46, 389-400 (2017).



© Fotolia.

REVISIÓN DE PRENSA



Por el Prof. Ener Cagri DINLEYICI
Servicio de Pediatría, Facultad
de Medicina, Universidad Eskisehir
Osmangazi, Eskisehir, Turquía

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGÍA

RECOMENDACIONES DE SOBRE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS



LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGÍA (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION, WGO) ACTUA- LIZÓ SUS RECOMENDACIONES

En febrero de 2017, la Organización Mundial de Gastroenterología (*World Gastroenterology Organization, WGO*) actualizó sus recomendaciones en cuanto a probióticos y prebióticos. En concordancia con las guías anteriores, los expertos científicos procedieron a una evaluación de publicaciones recientes para elaborar

sus recomendaciones. Estas últimas incluyen información referente a las definiciones, la calidad, la nomenclatura, el abanico de productos que contienen probióticos, así como la seguridad de uso y el mecanismo de acción de probióticos y prebióticos.

Las recomendaciones 2017 de la WGO abarcan el uso, en adultos y niños, de pro y prebióticos que disponen de, por lo menos, un ensayo clínico bien diseñado. No proporcionan niveles de recomendación, sino únicamente niveles de prueba, de acuerdo con los criterios del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011*), diseñados para responder a la pregunta «¿es de ayuda esta intervención?». Estos criterios se clasifican de (1) a (5): Revisión sistemática de estudios aleatorizados o primer estudio (1), estudio aleatorizado o estudio observacional que muestra un efecto importante (2), estudio de grupo controlado no aleatorizado/estudio de seguimiento (3), estudio de caso, estudios caso-control o

estudios controlados históricamente (4), y razonamiento basado en mecanismos de acción (5). Aquí únicamente se mencionarán a los probióticos evaluados en algunas patologías del niño, y que correspondan a los niveles de evidencia (1) o (2).

Para el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 y *Lactobacillus GG* corresponden al nivel de evidencia (1), y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, al nivel (2). El nivel de evidencia para los otros tres productos estudiados (*Lactobacillus acidophilus rhamnosus* 573L/1, 573L/2, 573L/3; *Lactobacillus helveticus* R0052 y *L. rhamnosus* R0011; y *Lactobacillus delbrueckii* var. *bulgaricus*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum* [cepas LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, y LMG-P 17500]) es el (2), sin embargo, se han probado en un único ensayo clínico controlado y aleatorizado.

En la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, *Saccharomyces*

boulardii CNCM I-745 y *Lactobacillus GG* corresponden al nivel de evidencia (1), y en la prevención de la diarrea nosocomial, *Lactobacillus GG* corresponde al nivel (1) y *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus*, al nivel (2). Con respecto a la prevención de infecciones en niños que acuden a guarderías, *Lactobacillus GG* o *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 corresponden al nivel de evidencia (1), y *Lactobacillus casei* DN-114 001 o *Lactobacillus casei Shirota* en leche fermentada corresponden al nivel (2).

En la prevención de cólicos infantiles, *Lactobacillus GG* y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 corresponden al nivel de evidencia (1).

En la prevención de la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 corresponde al nivel de evidencia (2).

Finalmente, en la remisión de la rectocolitis ulcerohemorrágica en niños, *E.coli Nissle 1917* y VSL# 3 corresponden al nivel de evidencia (2).

Existen numerosos productos probióticos/simbióticos en el mercado mundial, y una estrategia apoyada sobre la evidencia científica es clave para su uso en la práctica cotidiana. Las recomendaciones de la WGO, así como las del ESPGHAN/ESPID, de la conferencia de Yale y de América Latina, en materia de probióticos, deberían actualizarse frecuentemente, en base a los resultados de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados más recientes.

Referencias

worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english

❖ PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DURANTE EL PARTO FRENTE A INFECCIÓN POR EGB



© Fotolia.

OTROS FACTORES DE RIESGO IMPORTANTES PARA LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE LACTANTES

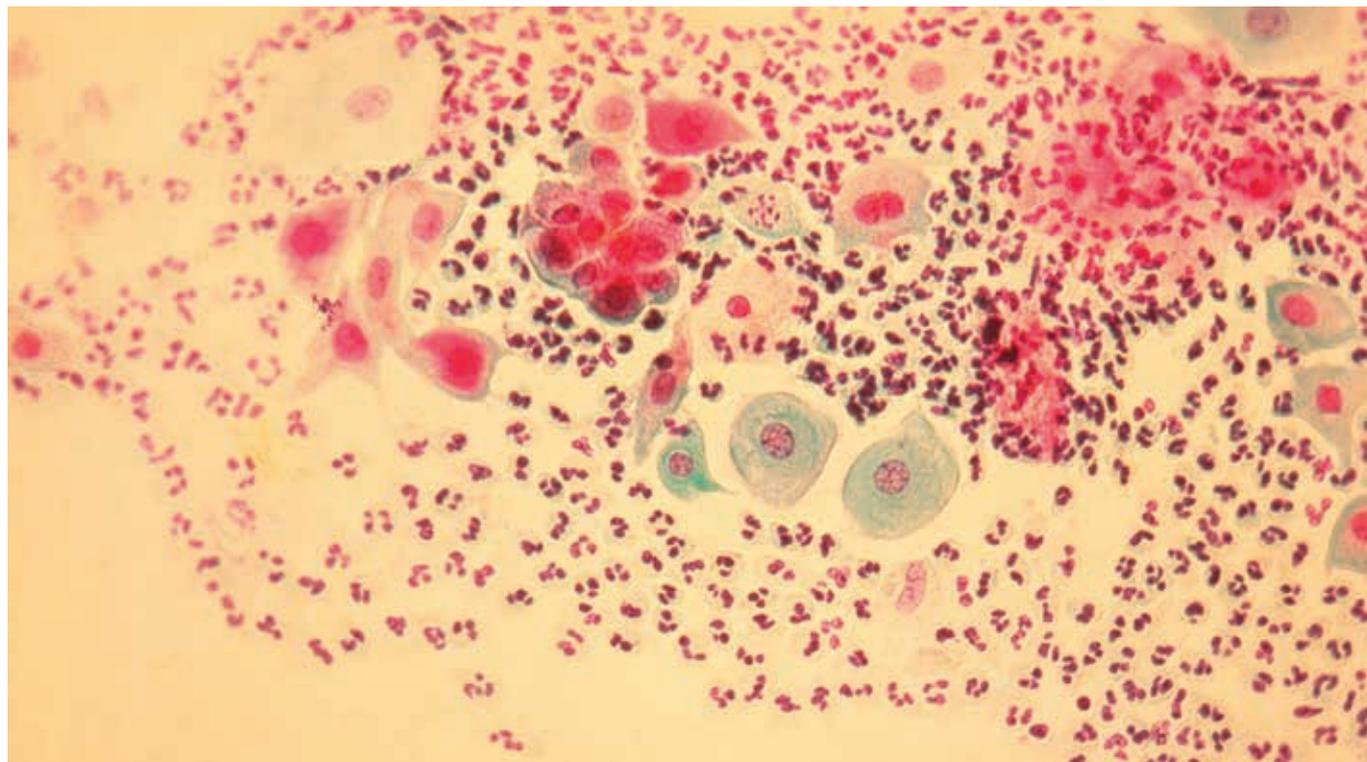
La composición de la microbiota durante la primera infancia tiene una gran influencia sobre la programación inmunológica y metabólica, que puede predisponer a los niños a desarrollar una enfermedad más tarde en la vida. Los primeros 1000 días son un período crítico para la vida

entera, y los acontecimientos en las primeras etapas de la infancia (tipo de parto, nacimiento prematuro, prácticas alimentarias y consumo de antibióticos) pueden afectar la microbiota intestinal y nasofaríngea. Estudios recientes y algunos futuros planificados tienen como objetivo evaluar otros posibles factores de riesgo durante el embarazo, y después del período de primera infancia. Los antibióticos durante el parto se utilizan ampliamente en todo el mundo para la prevención de infecciones

maternas asociadas al nacimiento por cesárea, y a la prevención y el manejo de infecciones por el estreptococo del grupo B (EGB).

El reciente estudio de Stearns *et al.*, que fue publicado en *Scientific Reports* (2017) [1] con el título «Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants» (Los antibióticos durante el parto para la profilaxis antibiótica del EGB alteran los patrones de colonización del microbioma intestinal de lactantes de bajo riesgo), es un ejemplo importante de los efectos de los antibióticos en la composición de la microbiota intestinal de lactantes sanos, nacidos a término y amamantados. En este estudio la composición de la microbiota de 53 lactantes nacidos por parto vaginal sin exposición a antibióticos con la de 14 lactantes que fueron expuestos a una profilaxis antibiótica durante el parto contra el *Streptococcus* del grupo B, y con la de otros 7 lactantes nacidos por cesárea, en Canadá.

En general, la microbiota intestinal de los lactantes nacidos por parto vaginal sin exposición a la profilaxis antibiótica durante el parto difería significativamente de la de los lactantes nacidos por parto vaginal, pero expuestos a la profilaxis antibiótica durante el parto frente al EGB, o de los lactantes nacidos por cesárea (también expuestos a profilaxis antibiótica intraparto). Con respecto a los resul-



Flora vaginal. Micrografía coloreada de un frotis de PAP que muestra células estelares normales. © BSIP.

tados de este estudio, la microbiota fecal de los lactantes expuestos a la profilaxis antibiótica durante el parto tuvo una diversidad alfa significativamente menor, y, por lo contrario, la profilaxis antibiótica durante el parto frente a la exposición al EGB durante el parto vaginal puede afectar los niveles o la predominancia (retraso en la expansión) de *Bifidobacterium* más allá de las 12 semanas de vida.

Este estudio también demostró que la colonización de la microbiota intestinal del variar la distribución de las bacterias, al igual que la mayoría de los estudios publicados acerca del efecto del tipo de parto sobre la composición de la microbiota intestinal del lactante. Con este estudio se descubrió que la profilaxis antibiótica durante el parto frente al EGB afectaba todos los aspectos de la ecología microbiana intestinal, que incluye la abundancia de especies, su diversidad,

su estructura comunitaria y la abundancia de géneros bacterianos colonizantes. Este estudio también demostró que la profilaxis antibiótica, para cualquier propósito, puede afectar la composición de la microbiota intestinal del lactante, y destacó la importancia del uso adecuado de los antibióticos..

En 2016, Cassidy-Bushrow y colegas publicaron las interacciones entre el estreptococo del grupo B materno y la microbiota intestinal de lactantes [2]. En este estudio, como parte de una cohorte poblacional de riesgo de nacimiento general, se tomaron muestras de heces de los pañales de lactantes en el primer y sexto mes de vida. Los autores demostraron que el estado del EGB materno estaba asociado significativamente a la composición bacteriana intestinal en el sexto mes, y que los lactantes de madres con EGB positivo presentaban estadísticamente

mayor abundancia de *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae* y *Enterococcaceae* en el sexto mes. Estudios previos no pudieron observar los efectos a largo plazo en la composición de la microbiota intestinal. Mazzola *et al.* también demostraron las consecuencias a corto plazo de la profilaxis antibiótica materna durante el parto para prevenir la infección por EGB en la población microbiana de las heces de los lactantes, en particular de los lactantes amamantados [3].

La composición de la microbiota alterada se ha relacionado con la obesidad, alergias, enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer de colon. Se necesitan estudios adicionales para definir efectos causales (si estos existen). Estos resultados también destacaron la necesidad médica insatisfecha de una posible inmunización materna con eventuales vacunas contra el EGB.

Referencias

1. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, *et al.* Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 16527. 2. Cassidy-Bushrow AE, Sitarik A, Levin AM, *et al.* Maternal group B Streptococcus and the infant gut microbiota. *J Dev Orig Health Dis* 2016 ; 7 : 45-53. 3. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, *et al.* Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0157527.

ACTUALIDADES

CONVOCATORIA DE PROYECTOS

❖ BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

La primera convocatoria para proyectos internacionales lanzada por la Biocodex Microbiota Foundation se cerró el pasado 30 de noviembre. Referida al tema "Enfermedades hepáticas y microbiota intestinal", dio lugar a 33 candidaturas de 13 nacionalidades diferentes. El comité científico internacional se reunirá el próximo mes de marzo para designar al galardonado. En la misma reunión se determinará el tema de la edición de los proyectos para la convocatoria de 2019.

Además, se están desarrollando convocatorias para proyectos a nivel nacional, en países como Bélgica, Canadá, Francia, Marruecos, México, Rusia, Finlandia, Ucrania y Estados Unidos.

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



LOS «PRO» DE LA RED

❖ BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

El nuevo sitio web del Biocodex Microbiota Institute sigue enriqueciéndose diariamente con la actualidad, los reportajes, las revisiones de las publicaciones más recientes y, próximamente, también con dosieres temáticos. Allí también podrá encontrar un calendario de los congresos que abordan la microbiota y los números anteriores de su boletín Microbiota, para descargar.

• ¡Visítelo entrando en www.bmi-pro.com



ENCUENTROS

❖ PODRÁ ENCONTRAR A BIOCODEX EN LOS SIGUIENTES CONGRESOS:



❖ GUT SUMMIT
📅 9 AL 11 DE MARZO DE 2018
📍 ROMA, ITALIA



❖ GFHGNP
📅 29 AL 31 DE MARZO DE 2018
📍 DIJON, FRANCIA



❖ JFHOD
📅 22 AL 25 DE MARZO DE 2018
📍 PARÍS, FRANCIA



❖ ESPGHAN
📅 9 AL 12 DE MAYO DE 2018
📍 GINEBRA, SUIZA

Editores:**Dr Maxime Prost***Director de asuntos médicos Francia***Stéphane Eifler***Director de asuntos médicos internacionales***Síntesis:****Prof. Yvan Vandenas***Jefe del Departamento de Pediatría,
Kidz Health Castle, Bruselas, Bélgica***Artículo comentado - Adulto:****Prof. Harry Sokol***Servicio de 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. Francis Mégraud***Laboratorio de Bacteriología
Hospital Universitario Pellegrin,
Burdeos, Francia***Prof. Uday C Ghoshal***Departamento de Gastroenterología,
SGPGI, Lucknow, India***Revisión de prensa:****Prof. Ener Cagri Dinleyici***Profesor de Pediatría, Departamento
de Pediatría, Facultad de Medicina,
Universidad Eskisehir Osmangazi,
Eskisehir, Turquía***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:
Bacteria Helicobacter Pylori.
@BSIP*