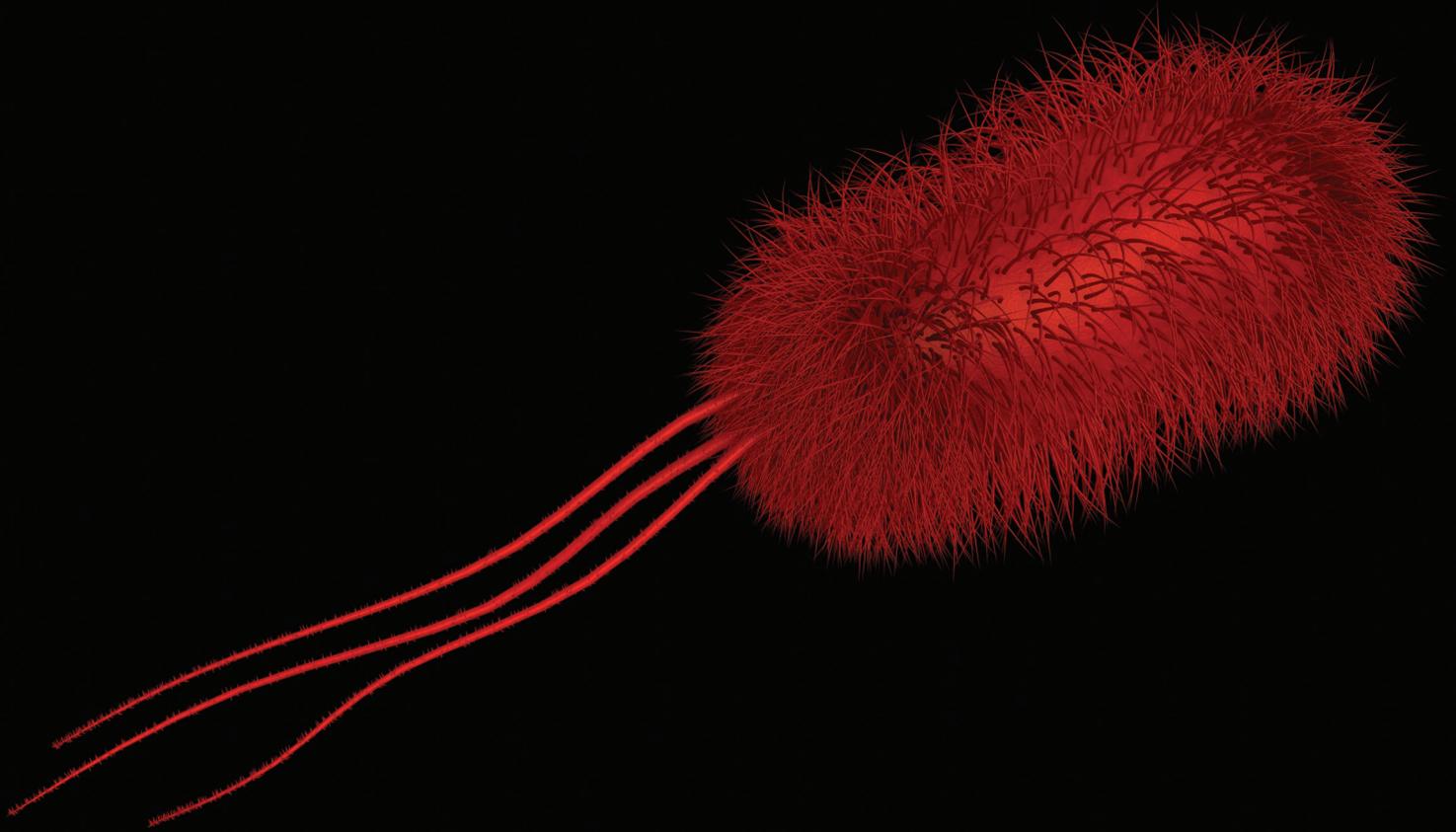


# MICROBIOTA

13



BIOCODEX NEWSLETTER | SEPTIEMBRE 2021



# ÍNDICE



**SÍNTESIS**  
—  
EL EJE MICROBIOTA-  
INTESTINO-CEREBRO  
EN EL SÍNDROME DEL  
INTESTINO IRRITABLE

**4**

**ARTÍCULO  
COMENTADO**  
—  
ADULTO  
NIÑO

**8**



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

**12**

**REVISIÓN DE PRENSA**  
—

**16**



**ACTUALIDADES**  
—  
BIOCODEX MICROBIOTA  
FOUNDATION  
BIOCODEX MICROBIOTA  
INSTITUTE

**19**

# EDITORIAL

---



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



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

---

**“ SI BIEN LA FISIOPATOLOGÍA DEL SII NO SE CONOCE EN SU TOTALIDAD, VARIAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN RECIENTES APUNTAN A LA MICROBIOTA INTESTINAL, QUE PODRÍA DESEMPEÑAR UNA FUNCIÓN IMPORTANTE. ”**

---

**E**stimados lectores:

El Síndrome del Intestino Irritable (SII) es una paradoja. Es uno de los trastornos digestivos más conocidos... y un enigma para los médicos. El SII, una enfermedad multifactorial, está rodeado de misterios: las causas son poco conocidas, el diagnóstico consiste en descartar otras patologías y los tratamientos buscan una mejora sintomática, no una cura.

Si bien la fisiopatología del SII no se conoce en su totalidad, varias líneas de investigación recientes apuntan a la microbiota intestinal, que podría desempeñar una función importante.

En esta edición, el profesor Premysl Bercik (Universidad McMaster, Hamilton, Canadá), se centra en la implicación del eje microbiota-intestino-cerebro en esta patología y ofrece algunas respuestas a este enigma médico.

Primera pregunta fundamental, ¿cómo afecta la microbiota al SII? Hay varios indicios que nos hacen considerar la implicación de la microbiota. En primer lugar, es bien sabido que las bacterias intestinales influyen en la fisiología del intestino. En segundo lugar, la gastroenteritis de origen bacteriano es el factor de riesgo más importante del SII. En tercer lugar, la composición y el metabolismo de la microbiota son diferentes entre pacientes con SII y personas sanas. Y por último, es probable que tratamientos dirigidos a la microbiota (antibióticos, probióticos) mejoren los síntomas.

Otra pregunta es cómo funciona la comunicación entre el intestino y el cerebro. Parece que la microbiota desempeña un papel clave en estas interacciones, como demuestran los numerosos estudios llevados a cabo en modelos con ratones (animales/preclínicos). Los datos clínicos sugieren además una implicación de la microbiota en trastornos cognitivos y del comportamiento relacionados con la encefalopatía hepática, los trastornos depresivos y algunos trastornos de ansiedad.

Si bien aún queda terreno por explorar en cuanto a la utilización de probióticos para ciertos comportamientos depresivos o ansiosos relacionados con el SII, poco a poco se levanta el velo del enigma de esta patología.

Feliz lectura.



Fotografía: Shutterstock.

## SÍNTESIS

# EL EJE MICROBIOTA- INTESTINO-CEREBRO EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE



Por el Prof. Premysl Bercik

Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad McMaster, Instituto  
Farmcombe de Investigación de la Salud  
Digestiva Familiar, Facultad de Ciencias  
de la Salud, Hamilton, Canadá

El Síndrome del intestino irritable (SII), caracterizado por dolor abdominal y alteración de los hábitos de defecación, es el trastorno gastrointestinal funcional más común y suele estar acompañado de enfermedades psiquiátricas concomitantes. No se conoce del todo su fisiopatología, pero parece que una alteración de la comunicación intestino-cerebro subyace en su génesis, un proceso en el que la microbiota desempeña una función importante. La composición de la microbiota y su actividad metabólica varía entre pacientes con SII y sujetos sanos de control, pero no se han identificado perfiles específicos. Sin embargo, el trasplante de microbiota fecal de pacientes con SII a ratones axénicos les induce una disfunción intestinal, una activación inmunitaria y un comportamiento alterado, signos similares a los observados en los pacientes, lo que sugiere una relación causal. Además, el tratamiento con antibióticos o probióticos mejora los síntomas en algunos casos de SII. Para optimizar el abordaje de los pacientes con SII, es necesario comprender mejor las interacciones entre el microbioma y el anfitrión que desembocan en síntomas intestinales y enfermedades psiquiátricas concomitantes, así como descubrir nuevos biomarcadores que identifiquen a quienes podrían beneficiarse de tratamientos dirigidos a la microbiota.



Fotografía: Shutterstock.

## SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El Síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal caracterizado por un dolor abdominal recurrente, asociado a cambios en la frecuencia o en la forma de las deposiciones, en ausencia de otros trastornos orgánicos. Según los criterios de Roma IV, el SII se clasifica en cuatro subtipos: SII con estreñimiento predominante (SII-C), SII con diarrea predominante (SII-D), de hábito deposicional

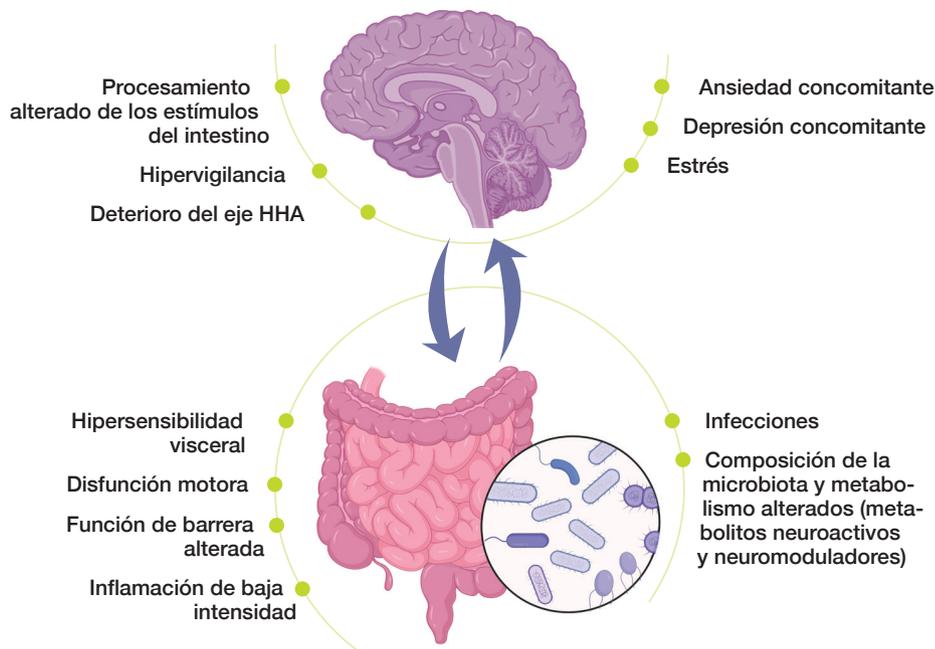
de tipo mixto (SII-M) o SII indeterminada (SII-I), es decir, que no se puede clasificar en los criterios de SII-C, D o M [1]. Varias enfermedades psiquiátricas concomitantes, como la ansiedad, la depresión y la somatización son habituales en pacientes con SII (**Figura 1**).

Aunque parece que las tasas de prevalencia del SII varían entre distintos países, se calcula que afecta aproximadamente a 1 de cada 10 personas en todo el mundo [2]. La SII puede aparecer a cualquier edad, pero su inicio se suele producir entre los

20 y 30 años. Las mujeres tienen casi dos veces más riesgo de tener síntomas de SII que los hombres, y también declaran que notan más cansancio y padecen más enfermedades psiquiátricas concomitantes. La calidad de vida de los pacientes con SII se ve gravemente perjudicada, ya que interfiere en su vida diaria, y a menudo les obliga a faltar al trabajo o a clase. La carga económica del SII en los sistemas sanitarios y en la sociedad es cuantiosa, tanto por sus costes directos como indirectos. El coste directo medio anual de los pacientes con SII se estimó en 1363 euros, a lo que hay que añadir que los pacientes faltan al trabajo una media de 8 a 22 días al año.

La fisiopatología del SII no se conoce en su totalidad, pero, en general, se debe a una alteración en el eje intestino-cerebro, una vía de comunicación bidireccional entre el tracto digestivo y el sistema nervioso central. Es posible que intervengan multitud de mecanismos subyacentes, incluso factores periféricos como una hipersensibilidad visceral, una motilidad alterada, una mayor permeabilidad intestinal y una inflamación de baja intensidad. Entre los factores principales, parece que desempeñan una función importante un procesamiento alterado de las señales del intestino, la hipervigilancia y el estrés, así como enfermedades psiquiátricas concomitantes, como la ansiedad y la depresión. En la última década, se ha prestado una atención cada vez mayor a la microbiota intestinal como factor clave en el SII.

▼ FIGURA 1 Mecanismo fisiopatológico del SII.



## EL MICROBIOMA EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Hay múltiples pruebas que implican a la microbiota intestinal en el SII, tanto de estudios clínicos como de modelos animales. En primer lugar, una gastroenteritis bacteriana es el mayor factor de riesgo de un SII, dado que aparecen síntomas crónicos en el 11-14 % de los pacientes tras una infección aguda por *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* o *Clostridioides difficile* [3]. Los datos clínicos sugieren que son factores de riesgo para el SII el sexo femenino, una edad joven, la gravedad de la infección y una morbilidad psiquiátrica previa. Además, se han identificado variantes en los genes relacionados con la permeabilidad intestinal, el reconocimiento de bacterias y las respuestas inmunitarias innatas.

La segunda línea de pruebas viene de estudios clínicos que han demostrado que ciertos antibióticos pueden mejorar los síntomas en una proporción de pacientes con SII [4]. Por otro lado, también hay datos clínicos que sugieren que el consumo de antibióticos, con una probable disbiosis intestinal subsiguiente, puede desembocar en la aparición de síntomas. Y, por último, numerosos ensayos clínicos sugieren que hay probióticos específicos que mejoran síntomas del SII como el dolor abdominal, la diarrea o la distensión abdominal.

La población bacteriana que prolifera en el intestino, denominada de forma colectiva como microbiota intestinal, es uno de los principales determinantes de la homeostasis del intestino. Los datos acumulados muestran que la composición microbiana del intestino y su actividad metabólica difieren entre pacientes con SII y controles sanos, y se asocian a síntomas intestinales, además de a la ansiedad y la depresión. Sin embargo, los resultados de estudios individuales son muy variables y parece que no se puede atribuir un único perfil microbiano al SII. A pesar de esto, un reciente metaanálisis ha identificado a varias características microbianas, como un aumento en las familias *Enterobacteriaceae* y *Lactobacillaceae* y en el género *Bacteroides*, así como una disminución en *Clostridiales* no cultivados, y en los géneros *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* en pacientes con SII, en comparación con controles sanos (Figura 2) [5]. También existen múltiples metabolitos bacterianos o del anfitrión que se encuentran alterados en pacientes con SII, como la fosfatidilcolina, la dopamina, el ácido p-hidroxibenzoico, los ácidos biliares, la triptamina y los metabolitos de la histamina. Sin embargo, todos estos hallazgos sugieren una asociación, aunque no demuestran una causalidad.

Un modelo de ratones con microbiota humanizada es una interesante herramienta para establecer la relación causal de la microbiota intestinal en el SII, y para estudiar los mecanismos subyacentes que



- El SII se caracteriza por un dolor abdominal y una alteración de los hábitos de defecación.
- Su prevalencia se encuentra en torno al 11 %, afecta a las mujeres de forma predominante y tiene un notable impacto socioeconómico.
- Su fisiopatología no se conoce del todo, se considera una alteración de la interacción intestino-cerebro.

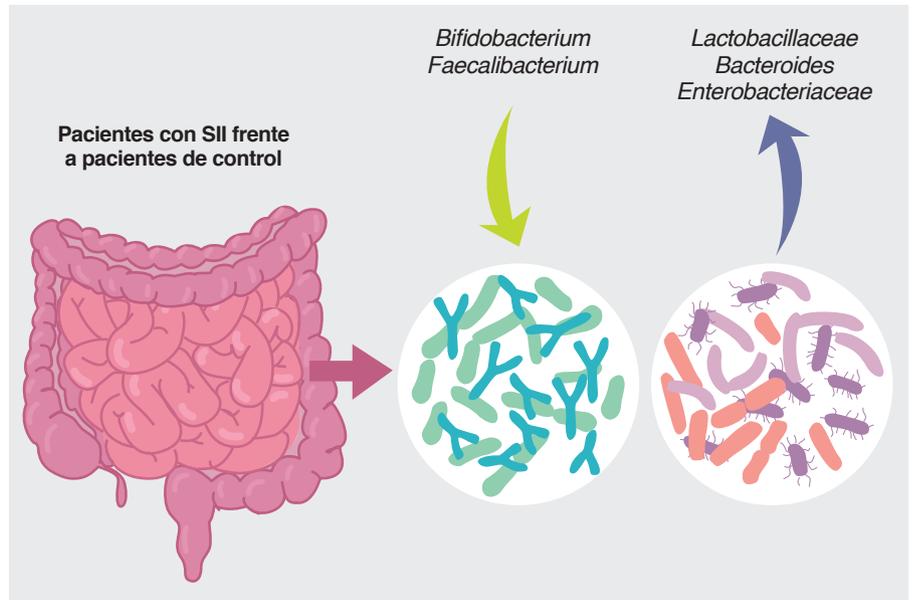
conducen a una disfunción intestinal. Utilizamos la microbiota fecal de pacientes con SII-D y de edad y sexo similar a la de los controles sanos para colonizar ratones axénicos y los estudiamos pasadas 4 semanas. En los ratones colonizados con microbiota de SII-D se observó un tránsito gastrointestinal más rápido, cambios en la función de barrera intestinal e inflamación intestinal de baja intensidad, en comparación con ratones colonizados con microbiota de personas sanas [6]. Además, los ratones que habían sido colonizados con microbiota de pacientes con ansiedad comórbida también desarrollaron un comportamiento ansioso, lo que sugiere que el trasplante de microbioma de pacientes con SII a ratones no sólo altera la función intestinal, sino que también deteriora la comunicación intestino-cerebro. Estas anomalías funcionales se asociaron a cambios en múltiples redes de genes neuroinmunes, así como a cambios en numerosos metabolitos microbianos y del anfitrión. Curiosamente, el tratamiento con un probiótico normalizó el tránsito gastrointestinal y el comportamiento ansioso en ratones con microbiota de SII-D, lo que se asoció a cambios en los perfiles de la microbiota y en la producción bacteriana de indol. Todo ello reafirma la idea de que el microbioma intestinal desempeña una función clave en la comunicación intestino-cerebro [7].



Fotografía: Shutterstock

### ▼ FIGURA 2

La microbiota en pacientes con síndrome de intestino irritable.



- Una gastroenteritis bacteriana es el factor de riesgo más importante para el SII.
- Los tratamientos dirigidos a la microbiota (antibióticos, probióticos) pueden mejorar los síntomas del SII.
- Los perfiles de la microbiota y el metabolismo difieren en pacientes con SII y en controles sanos.
- El trasplante de microbiota de pacientes con SII a ratones axénicos puede provocar una disfunción intestinal y cerebral.

## EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

El eje intestino-cerebro es un sistema de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro integrado a través de la señalización neural, hormonal e inmunológica. Cada vez hay más pruebas que sugieren que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la comunicación entre el tracto gastrointestinal y el sistema

nervioso central. La mayoría de datos se han obtenido de estudios en animales [8]. Los ratones axénicos tienen un comportamiento anormal, asociado a cambios en la expresión de varios genes y de la química del cerebro, a una alteración de la barrera hematoencefálica, a cambios en la morfología de las regiones cerebrales implicadas en el control del estado de ánimo y la ansiedad (la amígdala y el hipocampo), a una alteración del perfil de mielinización y plasticidad, así como a defectos generales en la microglía cerebral. La mayoría de estas anomalías se normalizan tras una colonización bacteriana. La microbiota también modifica el comportamiento en ratones convencionales, ya que la administración de antimicrobianos no absorbibles puede aumentar su comportamiento exploratorio, acompañado de cambios en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo y en la amígdala. También se han descrito cambios en el comportamiento causados por antibióticos en pacientes con tratamiento por infecciones agudas o durante la erradicación de una infección crónica por *Helicobacter pylori*; este trastorno fue acuñado como psicosis inducida por antibióticos. Curiosamente, un reciente estudio poblacional de gran envergadura ha descubierto que el consumo de antibióticos en la segunda infancia se asociaba a un mayor riesgo de padecer trastornos mentales posteriormente.

Sin embargo, el caso más evidente del eje microbiota-intestino-cerebro viene de pacientes con encefalopatía hepática asociada a una cirrosis, que se manifiesta con cambios en el comportamiento, el estado de ánimo y la cognición [9]. Se ha observado una mejora espectacular de la función cerebral tras la administración de antibióticos o laxantes en estos pacientes, y estudios recientes sugieren que se puede lograr una mejora similar mediante el trasplante de microbiota fecal.

En los últimos años, numerosos estudios han investigado el microbioma intestinal en pacientes con trastornos psiquiátricos como la depresión mayor y la ansiedad generalizada, y han descubierto que los perfiles microbianos diferían entre los pacientes y los controles sanos. Además, una transferencia de microbiota de pacientes a roedores axénicos o tratados con antibióticos provocó ansiedad y comportamientos de tipo depresivo. Esto nos lleva a plantearnos si esos probióticos, que tuvieron efectos beneficiosos en el comportamiento y la química cerebral en modelos animales, podrían utilizarse para tratar a pacientes con enfermedades psiquiátricas. Los resultados de los pocos estudios realizados hasta ahora sugieren que los probióticos, si se utilizan como tratamiento complementario, podrían mejorar los síntomas de algunos pacientes con trastorno depresivo mayor [10].

Realizamos un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en pacientes con SII y depresión concomitante para evaluar los efectos de un probiótico que tuvo efectos beneficiosos en el comportamiento y en la química cerebral en varios modelos con ratones [11]. Descubrimos que, en comparación con el placebo, un tratamiento probiótico de 6 semanas mejoró las puntuaciones de depresión y los síntomas generales del SII. Esto se asoció a cambios en la activación neuronal en la amígdala y otras regiones cerebrales involucradas en el control del estado de ánimo, según se estudió mediante imágenes de resonancia magnética funcional. Esto sugiere que algunos probióticos pueden producir metabolitos neuroactivos que podrían aprovecharse



Fotografía: Shutterstock.

no sólo para el tratamiento de pacientes con trastornos funcionales del intestino, sino también para aquellos con problemas de salud mental. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos más rigurosos para confirmar y validar estos hallazgos.



- La microbiota intestinal modifica el comportamiento, así como la química y la estructura del cerebro en modelos animales.
- Los datos clínicos sugieren que el microbioma está implicado en la cognición y en los trastornos del estado de ánimo, como la encefalopatía hepática, la depresión mayor y la ansiedad generalizada.
- Es posible que ciertos probióticos específicos mejoren el comportamiento depresivo de los pacientes, pero se necesitan más datos clínicos para confirmar estos hallazgos.

## CONCLUSIÓN

**El síndrome del intestino irritable es un trastorno gastrointestinal funcional habitual con frecuentes enfermedades psiquiátricas asociadas, que afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y tiene importantes repercusiones socioeconómicas. Su fisiopatología no se conoce del todo, pero posiblemente se debe a varios factores, y se considera una alteración de la interacción intestino-cerebro. La microbiota intestinal parece desempeñar una función clave en el SII, posiblemente a través de interacciones con el sistema inmunitario o neural, aunque se deben elucidar los mecanismos subyacentes exactos. Las bacterias intestinales tienen la capacidad de influir en el comportamiento y la estructura del cerebro, y es posible que algunos probióticos sean beneficiosos para el tratamiento tanto de disfunciones del intestino como del cerebro.**

### Referencias

- 1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-407. • 2. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 473-86. • 3. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019; 156: 46-58. • 4. Ford AC, Harris LA, Lacey BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1044-60. • 5. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome - a systematic review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108. • 6. De Palma G, Lynch MD, Lu J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaaf6397. • 7. Constance M, De Palma G, Lu J, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modulates the microbiota-gut-brain axis in a humanized mouse model of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e13985. • 8. Morais LH, Schreiber HL, 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 241-55. • 9. Acharya C, Bajaj JS. Chronic liver diseases and the microbiome-translating our knowledge of gut microbiota to management of chronic liver disease. *Gastroenterology* 2021; 160: 556-72. • 10. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: adjunctive vs. stand-alone treatment. *J Clin Med* 2021; 10: 647. • 11. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 448-59.



Fotografía: Shutterstock

## ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

# EL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL SUPERA LA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ANTI-PD-1 EN PACIENTES CON MELANOMA

Comentario sobre el artículo de Davat et al. *Science* 2021 [1]



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

La inmunoterapia anti-PD-1 (proteína de muerte celular programada 1) ofrece beneficios clínicos a largo plazo a pacientes con un melanoma avanzado, aunque algunos pacientes son resistentes a estos tratamientos. La composición de la microbiota intestinal está relacionada con la eficacia de esta terapia en modelos preclínicos y en pacientes con cáncer. Con el objetivo de determinar si se puede superar la resistencia a la terapia anti-PD-1 modificando la microbiota intestinal, este ensayo clínico evaluó la seguridad y la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TMF) de sujetos con respuesta al tratamiento anti-PD-1 en pacientes con melanoma resistente a la PD-1. Esta combinación fue bien tolerada, produjo un beneficio clínico en 6 de los 15 pacientes evaluados e indujo una modificación rápida y duradera de la microbiota. En los pacientes que respondieron bien al tratamiento se observó una mayor abundancia de taxones que anteriormente se habían asociado a una respuesta a la inmunoterapia con anti-PD-1, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, una mayor activación de linfocitos CD8+ y una menor frecuencia de células mieloides que expresan la interleucina 8. Los pacientes que respondieron bien al tratamiento tenían firmas proteómicas y metabolómicas distintas, y el análisis bioinformático confirmó que el microbioma intestinal regulaba estos cambios. En conjunto, estos resultados muestran que un TMF asociado a una inmunoterapia con anti-PD-1 modificó el microbioma intestinal y reprogramó el microambiente tumoral para superar la resistencia a la terapia anti-PD-1 en un subconjunto de melanomas.

### ¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

El bloqueo de los puntos de control inmunitarios con anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) ofrece beneficios clínicos a largo plazo en casi el 40 % de los pacientes con melanoma avanzado [2].

Además de los mecanismos tumorales intrínsecos que subyacen a la resistencia a los agentes anti-PD-1, el microbioma intestinal es un importante regulador tumoral extrínseco de las respuestas a los agentes anti-PD-1 [3]. En ratones, la composición del microbioma intestinal modula la actividad terapéutica de los anti-PD-1 y de los anticuerpos dirigidos contra su ligando

(PD-L1). Es más, la administración de ciertas bacterias intestinales comensales o el trasplante de microbiota fecal (TMF) mejoran la eficacia de los agentes anti-PD-1 en ratones con melanoma [4]. Aunque varios estudios han señalado que un microbioma intestinal favorable se asocia a una respuesta a los anti-PD-1 en pacientes con cáncer, aún no se conoce exactamente su composición precisa. Específicamente en el melanoma, hay especies bacterianas clave pertenecientes a varios filos, en concreto Actinobacterias (*Bifidobacteriaceae* spp. y *Coriobacteriaceae* spp.) y Firmicutes (*F. prausnitzii*), que se asocian a una respuesta favorable a los agentes anti-PD-1 con una concordancia limitada entre las especies identificadas en varios estudios. No se ha estudiado la cuestión de si el tratamiento de transferencia de microbiota puede superar la resistencia a la anti-PD-1 en pacientes con melanoma avanzado. Para responder a esta cuestión, los autores diseñaron un estudio clínico abierto con un solo grupo para evaluar la seguridad y la eficacia del TMF obtenido de pacientes con melanoma en quienes se observó una respuesta a largo plazo a los agentes anti-PD-1 (R), en pacientes con melanoma metastásico resistente a los anti-PD-1.

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

Se incluyeron 16 pacientes con melanoma primario resistente al tratamiento anti-PD-1 entre junio de 2018 y enero de 2020. Para

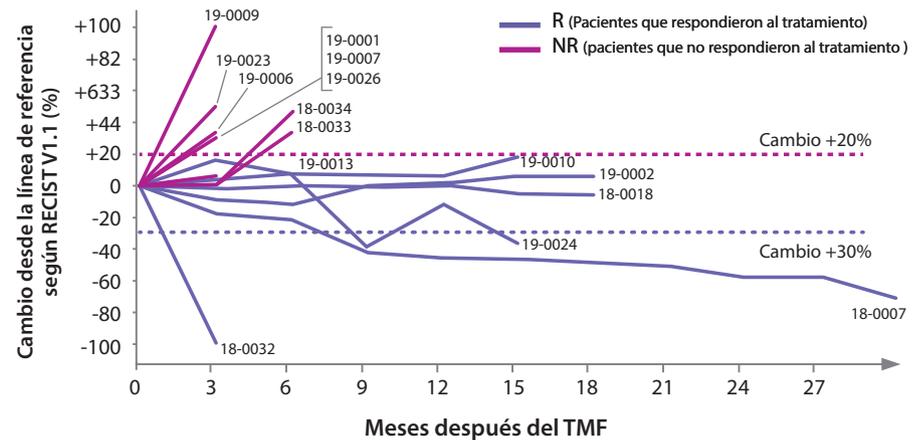


## PUNTOS CLAVE

- La microbiota intestinal está implicada en la respuesta a los anti-PD-1 en oncología
- El TMF podría permitir superar la resistencia a los anti-PD-1 en un subconjunto de pacientes con melanoma resistente
- Es posible que algunas bacterias intestinales, como *F. prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*, estén implicadas en estos efectos

### ▼ FIGURA 1

Cambio desde la línea de referencia de una masa tumoral radiográfica.



tratar a los 16 pacientes se utilizaron siete donantes, de los cuales cuatro mostraron una respuesta completa (RC) y tres una respuesta parcial (RP), con una mediana de supervivencia sin progresión (SSP) de 56 meses (intervalo: 45 a 70 meses). Se administró un único TMF de un solo donante con pembrolizumab, seguido de pembrolizumab adicional cada 3 semanas hasta el empeoramiento de la enfermedad o hasta llegar a una toxicidad insoponable. Se realizaron evaluaciones radiográficas cada 12 semanas y la respuesta se clasificó según los criterios RECIST v1.1 (Figura 1). La microbiota intestinal de los receptores (obtenida antes del TMF, después cada semana durante 12 semanas, y después a intervalos de 3 semanas) y los donantes se analizó mediante secuenciación de escopeta (*shotgun sequencing*). Se hizo un seguimiento medio de 12 meses a los pacientes. Uno de los pacientes no se pudo evaluar, por lo que los resultados se refieren a 15 pacientes.

No se atribuyó ningún efecto secundario grave al TMF. Se observaron respuestas objetivas en 3 pacientes y en otros 3 se produjo una estabilización que duró > 12 meses.

La composición de la microbiota intestinal de los receptores se vio modificada por el

TMF. En los pacientes que respondieron al tratamiento (Rs), la composición de la microbiota intestinal fue significativamente similar a la del donante, al contrario de lo que ocurrió en los que no respondieron al tratamiento (NRs). La mayoría de taxones que aumentaron significativamente en los Rs pertenecían al tipo Firmicutes (familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*) y Actinobacteria (familias *Bifidobacteriaceae* y *Coriobacteriaceae*), mientras que la mayoría de bacterias que se redujeron en los Rs pertenecían al tipo Bacteroidetes.

En general, aunque una colonización exitosa tras el TMF no siempre restableció la sensibilidad de los pacientes con melanoma resistente a la terapia anti-PD-1, la respuesta clínica se asoció a la implantación del TMF. Ya se han identificado varias especies de bacterias asociadas a la respuesta clínica (*B. longum*, *Colinsella aerofaciens* y *F. prausnitzii*).

El análisis inmunológico demostró que la respuesta al TMF se asociaba a la activación de los linfocitos CD8+. Los niveles de varias citocinas y quimiocinas circulantes disminuyeron tras el TMF en los Rs, incluida la MCP1, la IL-8 y la IL-18 (asociadas a la resistencia a los anti-PD-1), y la IL-12p70 y el IFN- $\gamma$  (asociados a una respuesta antitumoral de los linfocitos T).

Por último, un análisis bioinformático mostró que la abundancia de comensales, que aumentó en los pacientes Rs (*F. prausnitzii* y *A. muciniphila*) se relacionaba con parámetros de laboratorio favorables, como un descenso de los niveles de IL-8.

## ¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio sugiere que el TMF podría superar la resistencia a los anti-PD-1 en un subconjunto de pacientes con melanoma resistente. A pesar de que los resultados siguen siendo preliminares, confirman los resultados de un estudio previo publicado recientemente [5] y animan a realizar estudios controlados a mayor escala.

## CONCLUSIÓN

**Este estudio abierto con un solo grupo sugiere que el TMF podría superar la resistencia a la terapia anti-PD-1 en un subconjunto de pacientes con melanoma resistente. Si se confirman los resultados en estudios realizados a mayor escala, la combinación de la modulación de la microbiota con la inmunoterapia podría revolucionar el tratamiento del cáncer.**

### Referencias

1. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* 2021; 371 : 595-602.
2. Larkin J, Lao CD, Urb A, WJ, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015; 1 : 433-40.
3. Finlay BB, Goldszmid R, Honda K, et al. Can we harness the microbiota to enhance the efficacy of cancer immunotherapy? *Nat Rev Immunol* 2020; 20 : 522-8.
4. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359 : 97-103.
5. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021; 371 : 602-9.



## ARTÍCULO COMENTADO NIÑO

# UNA ALIMENTACIÓN RICA EN FIBRA MITIGA LA DISFUNCIÓN COGNITIVA Y SOCIAL CAUSADA POR LA OBESIDAD MATERNA A LOS HIJOS A TRAVÉS DEL EJE INTESTINO-CEREBRO

*Comentarios sobre el artículo original de Liu et al. (Cell Metabolism 2021) [1]*



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

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

En un primer momento, los autores incluyeron a 778 niños de entre 7 y 14 años, de los cuales 79 tenían madres obesas o con sobrepeso. Los hijos de estas madres obesas o con sobrepeso presentaron capacidades sociales o de aprendizaje inferiores ( $p < 0,05$ ), más pronunciadas en niños que en niñas.

En ratones, cuando las madres recibieron una mHFD durante 12 semanas, la memoria y las interacciones sociales de las crías se vieron alteradas en comparación con las de las madres alimentadas con una dieta de referencia (mCD) ( $p < 0,01$ ). El uso de 4 tipos de dieta en las madres, mCD, mHFD, mFFD (rica en grasas y rica en fibra) y mFD (rica en fibra), durante 12 semanas, demostró que una dieta materna rica en fibra (mFFD y mFD) corregía estas deficiencias de memoria e interacción social en las crías ( $p < 0,01$ ). Esto se asoció con una elevada densidad postsináptica en el hipocampo de crías de madres alimentadas con mFFD en comparación con los de madres alimentadas con mHFD ( $p < 0,05$ ), y con diferencias en la expresión génica de la microglía en el hipocampo y la corteza prefrontal.

Este efecto de una dieta rica en fibra se asocia a una modificación en la composición de la microbiota intestinal, según demuestra el análisis de secuenciación del ADN 16S. El análisis de los datos de OTU (unidades taxonómicas operativas),

Los trastornos del desarrollo en niños parecen estar relacionados con la obesidad materna. Sin embargo, los mecanismos subyacentes y las posibles acciones siguen sin esclarecerse. Este estudio transversal, realizado en 778 niños chinos de entre 7 y 14 años, indica que la obesidad materna está claramente relacionada con una menor cognición y socialización en los niños. Además, en ratones se ha demostrado que la obesidad materna alteraba tanto el comportamiento como la microbiota intestinal de las crías. Ambos fenómenos se restablecieron con una alimentación rica en fibra, tanto de las madres como de las crías, al reducir las disfunciones sinápticas y los defectos de maduración de la microglía. Varios experimentos con trasplantes de microbiota fecal (TMF) han revelado una relación causal entre la microbiota y los cambios de comportamiento. Además, un tratamiento con ácidos grasos de cadena corta también mitigó ciertas alteraciones en el comportamiento de crías de ratones obesos. Este estudio indica que el eje cerebro-metabolitos de la microbiota puede subyacer en la disfunción cognitiva y social causada por la obesidad materna, y que un consumo elevado de fibra vegetal podría representar un tratamiento prometedor.

### ¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La obesidad es cada vez más frecuente en mujeres en edad de procrear, lo que conlleva un mayor riesgo de diabetes, de hipertensión y de cambios en el comportamiento de la descendencia. Varios estudios realizados a escala nacional han demostrado que estos niños tenían un riesgo más elevado de presentar una capacidad intelectual inferior y trastornos del espectro

autista. Este déficit intelectual se reprodujo en ratones cuyas madres recibieron una dieta materna rica en grasas (mHFD).

La alimentación y la obesidad materna afectan a la microbiota intestinal. Además, hay datos que han identificado un vínculo entre la microbiota intestinal y la función cerebral. Una dieta rica en fibra aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), que podrían ser los metabolitos implicados en este eje intestino-cerebro.



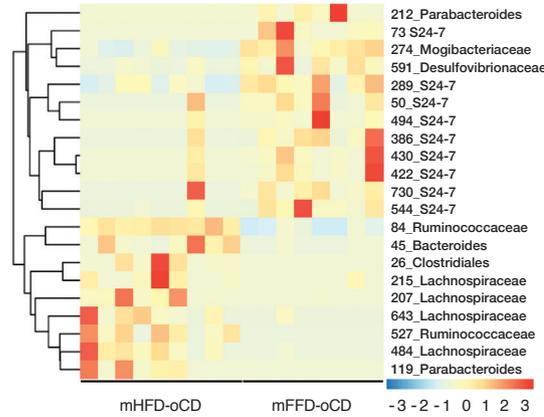
## PUNTOS CLAVE

- El eje intestino-cerebro está implicado en los déficits cognitivos y sociales de los niños nacidos de madres obesas
- Una dieta rica en fibra corrige este efecto a través de la microbiota intestinal

### ▼ FIGURA 1

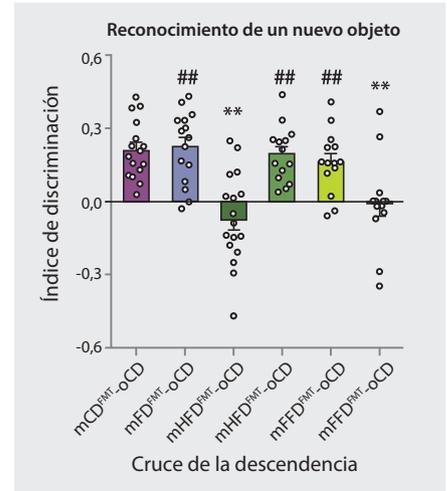
#### Una elevada ingesta de fibra en la alimentación materna restablece las deficiencias sinápticas y reconfigura el microbioma intestinal de la descendencia.

Gráfico térmico de puntuación A - Z de las diferentes OTU identificadas utilizando la prueba de suma de rangos Wilcoxon entre mHFD-oCD y mFFD-oCD, con  $p \leq 0,01$ .



### ▼ FIGURA 2

#### Deterioro cognitivo transmitido por la microbiota intestinal, en madres por trasplante fecal y en lactantes por intercambio de crías.



reveló 21 taxones bacterianos que diferían entre los grupos mHFD y mFFD, 9 de los cuales pertenecían a la familia S24-7, con un aumento en el grupo que recibió la dieta mFFD (Figura 1); la abundancia de 5 OTU se relacionó de forma positiva con deficiencias cognitivas y de comportamiento social ( $p < 0,05$ ). La dieta rica en fibra corrigió el descenso de propionato y acetato en las heces de las crías, pero no afectó al butirato ( $p < 0,01$ ).

Mediante el análisis del trasplante de microbiota fecal (TMF), los autores demostraron que este efecto de una dieta rica en fibra se transmitía a través de la microbiota intestinal materna. En primer lugar, el trasplante de heces de madres mHFD modificó el comportamiento cognitivo y social de las crías, lo que se corrigió con una dieta rica en fibra; en segundo lugar, el intercambio de crías entre mHFD<sup>FMT</sup> y FFD<sup>FMT</sup> provocó cambios de comportamiento en las crías de madres mFFD<sup>FMT</sup>, y una mejora del comportamiento en las crías de mHFD<sup>FMT</sup> criadas por madres mFFD<sup>FMT</sup> (Figura 2), un efecto debido a la transferencia de la microbiota por coprofagia.

La adición de fibra a la alimentación de crías de ratones mHFD corrigió las deficiencias de comportamiento y sociales. En las crías mHFD-oFD (o = crías; FD = alimentadas con una dieta rica en fibra) también se observó un aumento en los niveles S24-7. En concreto, las muestras de heces de mHFD-oCD eran ricas en Bacteroides y pobres en Ruminococcus, y en las de mHF-oFD se observó lo contrario (Figura 3). Esto también se asoció con diferencias en el comportamiento cognitivo

y social. Al igual que en las madres, la suplementación de fibra en la alimentación de las crías provocó un aumento de los niveles de SCFA. La suplementación alimenticia con una mezcla de acetato y de propionato en el agua de bebida mejoró las capacidades cognitivas y sociales, así como la composición del hipocampo y de la corteza prefrontal.

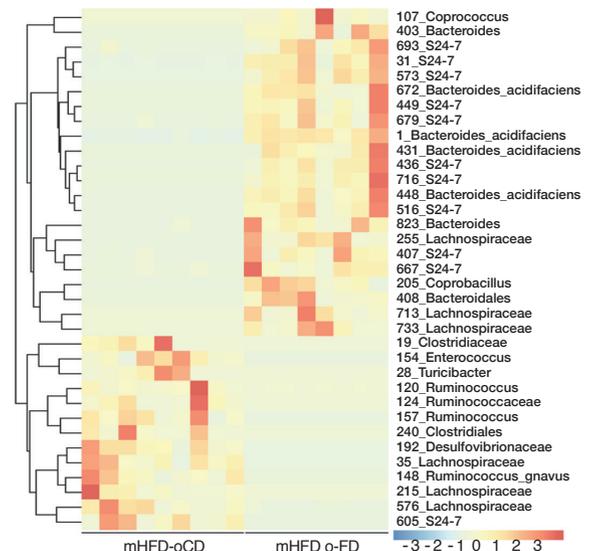
### ¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

La modificación de la alimentación de madres obesas o de la de sus hijos con suplementos de fibra, o incluso la corrección de su microbiota disbiótica, abre nuevas perspectivas para mejorar las capacidades cognitivas y sociales de estos niños.

### ► FIGURA 3

#### Una alta ingesta de fibra en la alimentación de las crías redefine el microbioma intestinal.

Gráfico térmico de puntuación A - Z de las diferentes OTU identificadas por la prueba de suma de rangos Wilcoxon entre mHFD-oCD y mHFD-oFD con  $p \leq 0,001$ .



#### Referencia

1. Liu X, Li X, Xia B, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis. *Cell Metab* 2021 ; 33 : 923-38.

## CONCLUSIÓN

La deficiencia cognitiva y social de hijos de madres obesas está provocada por cambios en la microbiota intestinal que se transmiten de la madre al niño. Estas anomalías se corrigen mediante una suplementación con fibra, ya sea en la madre o en el niño. Este efecto está producido por ácidos grasos de cadena corta, el acetato y el propionato.



## MICROBIOTA Y COVID-19

### ¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LA COVID-19 EN EL MICROBIOMA HUMANO?



Por el Prof. Gerard D. Wright

*M. G. DeGrootte Institute for Infectious Disease Research, McMaster University, Hamilton, Canadá*

La pandemia de la COVID-19 está teniendo un severo impacto en la salud humana. Finlay *et al.* exploran cómo la COVID-19 y nuestra respuesta están afectando al microbioma humano y cuáles pueden ser los resultados de la pandemia para el mantenimiento de nuestra salud más allá de la infección vírica aguda [1]. Tanto el microbioma de personas infectadas por el SARS-CoV-2 como el de personas no infectadas puede verse significativamente alterado por la pandemia, con los consiguientes efectos sobre la salud. Cada vez hay más pruebas de que la diversidad del microbioma humano se está reduciendo en todo el mundo, con una aceleración en las últimas décadas y, al mismo tiempo, con un aumento de enfermedades crónicas no contagiosas. La pandemia de la COVID-19 puede agravar estos problemas relacionados con una disminución de la diversidad microbiana a través de numerosos mecanismos (aumento de los protocolos higiénicos, cambios en el acceso a los alimentos, descenso general de las interacciones sociales y colectivas...). En este momento, es difícil pensar cuáles serán los efectos a largo plazo de la pandemia sobre el microbioma y, por tanto, sobre la salud humana. La situación actual de la COVID-19 ofrece un «laboratorio viviente», una oportunidad única para estudiar en tiempo real cómo pueden repercutir las pandemias en la salud humana a corto y largo plazo, y durante toda la vida, así como los efectos que pueden tener en los individuos, las comunidades y las sociedades.

### ¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La diversidad del microbioma humano varía en todo el mundo. En ella influyen la alimentación, la geografía, los ingresos y la riqueza, y las estructuras sociales [2]. La tendencia general hacia una pérdida de diversidad microbiana, especialmente en países ricos, está relacionada con cambios en la alimentación (mayor consumo de alimentos procesados), acceso al agua potable, uso (y abuso) de antibióticos y una mejora general de la higiene. La «hipóte-

sis de la higiene» original y sus actualizaciones más recientes sugieren que esta reducción de la diversidad microbiana está directamente relacionada con respuestas inmunitarias insuficientemente «entrenadas», especialmente en las primeras etapas de la vida, que se manifiestan en la susceptibilidad a una serie de afecciones crónicas resultantes (obesidad, asma, enfermedad cardiovascular) [3]. Se sabe también que dichas afecciones aumentan la susceptibilidad a las infecciones. De la misma manera, el envejecimiento se suele asociar con un cambio hacia una menor

diversidad genética de la microbiota humana y con una mayor susceptibilidad a la infección [4]. Gracias a la experiencia del año pasado, sabemos que personas con enfermedades crónicas subyacentes y personas mayores –de quienes se espera que alberguen un microbioma menos diverso– se han visto afectadas de forma desproporcionada por la infección por el SARS-CoV-2 y con los peores desenlaces. Es posible que esta observación no sea fortuita. Es más, la infección por SARS-CoV-2 suele estar asociada a trastornos gastrointestinales [5] correlacionados con la presencia de receptores ACE-2 [6], y a una disbiosis intestinal.

### ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO?

El aumento casi universal en el uso de gel hidroalcohólico para las manos, la limpieza a fondo de edificios y lugares públicos, e incluso la aplicación a gran escala de agentes antiinfecciosos en espacios abiertos al aire libre tienen efectos desconocidos sobre la diversidad microbiana. También se prevén cambios en el acceso y la ingesta de alimentos debido al aumento de la cocina casera, del consumo de alcohol y de posibles preocupaciones por la seguridad alimentaria en algunas partes del mundo dada la reducción de los viajes y del acceso a los bienes. Los patrones sociales alterados también pueden dejar un profundo impacto en la diversidad del microbioma. Los confinamientos, la falta



## DE VUELTA DEL CONGRESO



MAYO DE 2021



### Por la Dra Ericka Montijo Barrios

*Clinica de la enfermedad inflamatoria intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Ciudad de México, México*

observado niveles mayores de citoquina antiinflamatoria IL-10.

La disbiosis microbiana puede desencadenar una respuesta inmunitaria localizada asociada a la producción de anticuerpos IgE específicos de antígenos de la alimentación, lo que conduce a su vez a una hiperalgesia producida por mastocitos. La histamina bacteriana puede causar hiperalgesia a través de vías transmitidas por H4R. Se ha demostrado que la inyección de antígenos alimentarios (gluten, trigo, soja y leche) en la mucosa rectosigmoidea de pacientes con síndrome del intestino irritable provocó un edema local y una activación de los mastocitos.

### CONCLUSIÓN

**Los antibióticos suelen preceder al primer diagnóstico de trastornos funcionales gastrointestinales.**

**Hay cada vez más hallazgos que demuestran que la disbiosis del intestino delgado desempeña una función importante en la fisiopatología de los TFGI.**

**Los datos acumulados sugieren que es posible que la microbiota intestinal influya en la modulación del dolor abdominal.**

**Una disbiosis microbiana puede desencadenar una hiperalgesia que produzca una inflamación de baja intensidad.**

## DDW CONGRESS

**Este año, la Semana de las Enfermedades Digestivas (Digestive Disease Week, DDM) 2021 se trasladó a la red y se celebró del 21 al 23 de mayo de 2021. Es la cita principal para médicos e investigadores en los campos de la gastroenterología, la hepatología, la endoscopia y la cirugía.**

**La DDW cuenta con más de 300 sesiones de conferencias originales y de interesantes pósters [1-7].**

### MICROBIOTA Y ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL FUNCIONAL

El microbioma intestinal puede considerarse un órgano dinámico capaz de mediar en una amplia variedad de transformaciones bioquímicas que tienen una repercusión directa en la fisiología y la enfermedad del anfitrión. Una perturbación de este equilibrio puede acarrear una alteración de la fisiología del anfitrión, lo que a su vez da lugar a enfermedades como los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI).

Algunos de los factores que modifican la microbiota del adulto son el estrés psicológico, la gastroenteritis infecciosa, la actividad física, el consumo de tabaco y alcohol, la exposición a antibióticos y la alimentación (incluida una alimentación baja en oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles). Es bien sabido que una disbiosis provocada por antibióticos puede desembocar en una hiperalgesia. Jones *et al.* expusieron que a los pacientes con TFGI se les recetan más antibióticos que a los pacientes sin TFGI y que a más del 25 % se les habían recetado antibióticos antes del primer diagnóstico de TFGI [4].

Los mediadores microbianos de la motilidad gastrointestinal son: los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que aumentan la biosíntesis de serotonina, la hipersensibilidad del colon y disminuyen la sensibilidad visceral; los ácidos biliares, que promueven las contracciones colónicas propagadoras y no propagadoras y estimulan la secreción; el metano, que aumenta la contractilidad del intestino delgado y ralentiza el tránsito intestinal; y el gas hidrógeno, que acorta el tránsito.

### TRASTORNOS GASTROINTESTINALES CUYO SÍNTOMA PRINCIPAL ES EL DOLOR

En algunos TFGI, el dolor se ha atribuido a una hipersensibilidad visceral a estímulos mecánicos y químicos. La mayoría de pruebas sobre la función del microbioma intestinal en la regulación de la sensación gastrointestinal proceden de estudios gnotobióticos que demuestran que el fenotipo de la hipersensibilidad visceral puede transferirse tras el trasplante de microbiota intestinal de pacientes con TFGI a ratones axénicos.

Los TFGI son las enfermedades más frecuentes asociadas al dolor visceral. El dolor inflamatorio es el resultado de una alteración de la actividad de los canales iónicos en el interior de las fibras sensoriales nociceptivas periféricas por parte de mediadores inflamatorios, lo que provoca un aumento de la excitabilidad y del dolor. En la lista de mediadores proinflamatorios se incluyen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CCL2, la quimiocina, el ligando 1 y la prostaglandina E2. Se ha demostrado que el dolor inflamatorio causado por estos mediadores es menor en ratones axénicos y se han

#### Referencias

- Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap P. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 256-74.
- Santoni M, Miccini F, Battelli N. Gut microbiota, immunity and pain. *Immunol Lett* 2021; 229: 44-7.
- Gurusamy S, Shah A, Talley N, *et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth in functional Dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *DDW ePoster Library* 2021; 320192; Sa389.
- Jones M, Walker M, Holtmann G, *et al.* Antibiotics frequently precede first diagnosis of functional gastrointestinal disorders. *DDW ePoster Library* 2021; 319221; F071.
- Bercik P. Host-microbe interactions as a means of understanding visceral hypersensitivity. Conference. *DDW2021 virtual*. May 21-23.
- Kashyap P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Hypo: Role of dietary fiber. Conference. *DDW2021 virtual*. May 21-23.
- Microbes and functional GI disease: The science behind the hype. Lecture. *DDW2021 virtual*. May 21-23.



# 6<sup>th</sup> WORLD CONGRESS

of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition  
02-05 June 2021



## DE VUELTA DEL CONGRESO



# PUNTOS DESTACADOS DEL 6º SIMPOSIO DEL WSPGHAN

**Durante el WCPGHAN se destacó la importancia de cambios tempranos en la microbiota intestinal del lactante, asociados a una programación inmunológica y a la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles, y la necesidad de nuevas intervenciones nutricionales y terapéuticas.**

### LECHE HUMANA: PAPEL EN LA COLONIZACIÓN INTESTINAL Y LA NUTRICIÓN

La leche humana (LH) es el modelo de referencia para la alimentación infantil durante los primeros seis meses de vida. Permite un crecimiento y desarrollo óptimos, y debe continuarse hasta los 2 años de edad, junto con una alimentación complementaria. La LH contiene múltiples componentes bioactivos como los oligosacáridos de la leche humana (OLH) y los microorganismos (104-105 UCF) que tienen múltiples beneficios a largo y corto plazo.

Algunos estudios sugieren que la microbiota de la LH difiere de la microbiota oral, vaginal, cutánea y del meconio, con especies más cercanas entre sí, integrando una microbiota específica de la LH (Hunt KM *et al.* *PLoS One* 2011;6:e21313).

La LH configura el crecimiento y el desarrollo de la microbiota intestinal infantil desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida. Durante este periodo se induce una

programación inmunológica y metabólica ya que el perfil microbiano de bebés alimentados exclusivamente con leche materna difiere del de bebés alimentados con leche de fórmula o con una combinación entre leche materna y de fórmula.

### FACTORES PERINATALES QUE MODULAN LA MICROBIOTA DE LA LH

Mientras que la cesárea promueve la colonización con un perfil bacteriano específico, el parto vaginal conduce a un perfil parecido al de la microbiota de la madre. Algunos estudios han demostrado que la cesárea y la administración de antibióticos a la madre (resumen G-O-084) antes de la incisión cutánea inducen una colonización retardada y una microbiota menos diversa.

Además, se ha informado de la presencia de levaduras y hongos (21,4%) en la LH y se ha asociado con el uso temprano de antibióticos y una menor carga bacteriana, el ambiente exterior, la densidad de población de la ciudad, la estación del año y la atopia materna.

En un estudio transversal Zelca *et al.* (N-ePwP-049) examinaron las características de la microbiota gastrointestinal en lactantes (0-12 meses) y niños en edad preescolar (menores de 5 años) relacionadas con la dieta y los factores ambientales. Los autores informaron de una



**Por el Dr. José Francisco Cadena León**

*Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Jefe de la Unidad de Endoscopia Unidad de Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México*



JUNIO 2021

mayor composición de *Bifidobacterium* en el grupo de lactantes cuyas madres no recibieron antibióticos durante el embarazo o que tenían hermanos, y de una mayor cantidad de *Bacteroides*, *Blautia* y *Ruminococcus* en los niños preescolares.

### OLH Y BIÓTICOS

En un estudio, Kawata MS, (N-ePwP-042) utilizando un simulador del ecosistema del intestino humano analizó el impacto de una leche de fórmula enriquecida con 2 OLH [2' fucosilactosa (Nnt; 05.g/L)] en la microbiota y los metabolitos. El autor observó un aumento de los taxones de *Actinobacterias* y *Firmicutes*, principalmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*; ácidos grasos cortos como butirato, acetato y propionato y reducción de *Enterobacteriaceae* spp.

Los OLH son específicos de *Bifidobacterium* spp., mientras que la combinación de ambos podría tener un efecto metabólico, produciendo ácidos grasos de cadena corta similares a los contenidos en la LH (Walsh C. *et al.* N-eP-133).

Las implicaciones futuras de la comprensión de la colonización intestinal temprana del lactante durante los primeros 6 meses y los factores de riesgo que podrían modificar la programación inmunitaria permitirán generar nuevas intervenciones terapéuticas.



## REVISIÓN DE PRENSA

### MICROBIOTA INTESTINAL

#### ❖ MICROBIOTA INTESTINAL, DIETA MEDITERRÁNEA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Enfermedades cardiometabólicas como las enfermedades cardiovasculares (EC) y la diabetes de tipo 2 (DT2) representan una parte destacada del total de enfermedades en todo el mundo, y se han relacionado con la naturaleza individual del microbioma intestinal (metabolismo e interacciones inmunitarias). Aunque las investigaciones preclínicas sugieren que el microbioma intestinal y la alimentación mantienen una relación recíproca, aún faltan pruebas clínicas sólidas, especialmente en cuanto al riesgo de enfermedades cardiometabólicas.

El objetivo del estudio era analizar la interacción entre la dieta mediterránea, el microbioma intestinal y el riesgo de enfermedad cardiometabólica en una subpoblación de más de 300 hombres del Estudio de Seguimiento de Profesionales Sanitarios (HPFS) de larga duración. Se observó una interacción significativa entre unos hábitos alimenticios saludables y el microbioma intestinal en relación con el riesgo de enfermedades cardiometabólicas. Este estudio demostraba que la adherencia a largo plazo a una dieta

mediterránea saludable se asociaba a la variación taxonómica y enzimática del microbioma intestinal. Los hábitos alimenticios explicaron el 0,7% de la variación, y este efecto era superior al causado por el consumo de antibióticos. La adherencia a la dieta mediterránea se asoció a un incremento de la degradación microbiana de las fibras alimenticias y a la fermentación de los ácidos grasos de cadena corta por parte de metabolizadores anaeróbicos de la fibra, como *F. prausnitzii* y *E. rectale*. Una baja adherencia a la dieta mediterránea junto con un consumo de carne roja o procesada se asoció al aumento de la síntesis microbiana de ácidos biliares secundarios hepatotóxicos transportados principalmente por *C. aerofaciens*. El estudio subrayaba la capacidad de la dieta mediterránea para atenuar el riesgo de enfermedad cardiometabólica en ausencia de *Prevotella copri*: mientras que un mayor seguimiento de la dieta mediterránea se asociaba a una disminución del riesgo de infarto de miocardio en los no portadores de *P. copri*, los portadores de *P. copri* tenían un mayor riesgo.



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

Por consiguiente, se podría utilizar el perfil microbiano intestinal del individuo para adaptar intervenciones alimentarias para prevenir las EC. En el caso de los no portadores de *P. copri*, la medida preventiva de primera línea sería la dieta mediterránea y, en cambio, los portadores de *P. copri* podrían beneficiarse más del ejercicio o de las estatinas para controlar el riesgo de EC.



Wang D, Nguyen LH, Li Y, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk. *Nature Medicine* 2021; 27: 333-43.

#### ❖ PROFILAXIS ANTIBACTERIANA Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA

A pesar de que la profilaxis antibiótica (PA) puede reducir el riesgo de infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos, el principal inconveniente es la resistencia a los antibióticos. La profilaxis con una fluoroquinolona de amplio espectro puede seleccionar microbios resistentes a los

antibióticos y derivar en una resistencia cruzada a otros antibióticos. En este estudio, los autores analizaron el resistoma gastrointestinal de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) para determinar las repercusiones de la PA en los genes de resistencia a los antibióticos (GRA).

Entre los 49 niños con LLA, 31 (el 63%) recibieron profilaxis con levofloxacina durante el tratamiento de inducción y 18 no recibieron profilaxis. Para la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* se administró trimetoprim-sulfametoxazol. Se observó un aumento de la abundancia relativa de

genes de resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol en la microbiota intestinal, que no se modificó con la profilaxis con levofloxacina. Las mutaciones puntuales de la topoisomerasa de bacterias fecales aumentaron durante el tratamiento en quienes recibieron levofloxacina, pero no en el resto de la población del estudio. La levofloxacina actúa sobre las enzimas topoisomerasas bacterianas que catalizan la rotura de la doble cadena de ADN. El incremento de la prevalencia de genes de resistencia a las fluoroquinolonas fue bajo, y el número de pacientes con mutaciones en la topoisomerasa se mantuvo reducido. Aunque el efecto selectivo de la levofloxacina parecía limitado, el aumento de la frecuencia de resistencia a las fluoroquinolonas se mantuvo durante al menos 2 meses tras el tratamiento. Por el contrario, no se observaron modificaciones en los genes de resistencia a los aminoglucósidos, a los betalactámicos, a la vancomicina o a combinaciones de antibióticos tras el tratamiento de inducción, lo que sugiere que no hubo resistencia cruzada a otros antibióticos.

En conclusión, la profilaxis con fluoroquinolonas ofrece protección contra las infecciones a corto plazo, pero no aumenta el riesgo de resistencia cruzada a otros antibióticos.

Margolis EB, Hakim H, Dallas RH, *et al.* Antibiotic prophylaxis and the gastrointestinal resistome in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: a cohort study with metagenomics sequencing analysis. *Lancet Microbe* 2021 [Epub ahead of print].

## LA IMPORTANCIA DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF) EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA

La inmunoterapia para inhibir la proteína de punto de control de muerte celular programada 1 (PD-1) se utiliza para tratar pacientes con melanoma, pero sólo entre el 10 y el 20% consigue una remisión completa. Para aumentar el éxito de la terapia, la modulación de la microbiota intestinal se ha convertido en una de las pistas más prometedoras, puesto que ha obtenido resultados positivos en modelos preclínicos. Sin embargo, no se ha investigado en ensayos clínicos. Los autores querían evaluar el efecto del TMF en los inmunocitos seguido de inmunoterapia con anticuerpos anti-PD-1 en pacientes con melanoma metastásico resistente.

El TMF se realizó tanto mediante colonoscopia como con administración oral de cápsulas fecales, seguido de una reinducción del tratamiento con anti-PD-1. Las heces se obtuvieron de dos donantes (donante 1 y donante 2) cuyo melanoma metastásico había sido tratado y había tenido una remisión completa. No se observaron efectos adversos moderados ni graves causados por el TMF. Se hallaron respuestas objetivas al tratamiento del melanoma en tres pacientes que habían recibido el TMF de un mismo donante (donante 1). Un paciente logró una remisión completa y dos una remisión parcial. Tras el TMF, la microbiota intestinal difería de la inicial en todos los pacientes y era distinta según el donante (1 o 2). Los pacientes que respondieron bien al tratamiento tenían una mayor abundancia relativa de *Enterococcaceae*, *Enterococcus*, y *Streptococcus australis* y una menor abundancia de *Veillonella atypica*, pero no se observó ninguna asociación entre los taxones microbianos y la respuesta al tratamiento. Se observó una regulación al alza de los genes relacionada con la presentación de péptidos por parte de las células procesadoras de antígenos (CPA). También se observó una regulación al alza de genes relacionados con la actividad de las CPA, la inmunidad innata y la interleucina-12 en pacientes que respondieron bien al tratamiento. El estudio de los receptores de tumores disponibles reveló, tras el tratamiento, una regulación al alza de varios conjuntos de genes relacionados con la inmunidad.

El estudio demuestra que el TMF en combinación con la terapia anti-PD-1 es un tratamiento seguro y potencialmente eficaz para el melanoma metastásico resistente. La modulación de la microbiota intestinal puede superar la resistencia a la inmunoterapia.

Barruch EN, Youngster I, Ben-aBetzale G, *et al.* Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021; 371: 602-9.

## MICROBIOTA Y CÁNCER DE MAMA

En esta revisión, los autores se centran en la microbiota humana a lo largo de la vida, en los vínculos entre la microbiota intestinal/mamaria y el cáncer de mama (CM), el impacto de la metabolómica y la farmacomicrobiómica en el riesgo y el pronóstico del CM y las opciones de tratamiento.

Mientras que los estrógenos, una alta densidad mamaria, una alimentación de tipo occidental, la obesidad, el alcohol y factores genéticos son elementos de riesgo para el CM, la disbiosis de la microbiota intestinal se ha perfilado como un actor clave en la aparición, tratamiento y pronóstico del CM a través de diversos procesos biológicos. Las bacterias  $\beta$ -glucuronidasa (BGUS) modifican la circulación enteroepática de estrógenos y pueden aumentar el riesgo de CM de origen hormonal. Como en el intestino, las firmas microbianas locales de la microbiota mamaria en pacientes con CM son diferentes de las de personas sanas de referencia.

Aunque se desconoce si estos hallazgos son una causa o una consecuencia, es posible que exista una relación entre la disbiosis mamaria y el CM, en la que las bacterias y/o sus componentes influyen en el microentorno inmunitario local.

El estroboloma humano<sup>1</sup> refleja genes bacterianos entéricos cuyos productos metabolizan los estrógenos. Las BGUS de las bacterias intestinales desconjugan los xenobióticos y los estrógenos que posteriormente son recuperados mediante la circulación enterohepática. El estrógeno producido por las BGUS puede aumentar el riesgo de padecer CM de origen hormonal. Otras bacterias intestinales metabolizan fitoestrógenos que pueden proteger contra el CM. Algunas bacterias intestinales producen equol y enteroligandos que pueden reducir el riesgo de CM de origen hormonal. Entre el 20% y el 30% de la población occidental tiene microbios (de la familia *Coriobacteriaceae*), que transforman la isoflavona en equol, que tiene afinidad con los receptores de estrógeno y una actividad antiandrogénica y antioxidante. Los receptores de ácidos

grasos libres del intestino se activan gracias a los ácidos grasos de cadena corta y pueden participar en la inhibición de tumores. Es posible que la microbiota intestinal y mamaria module el microentorno del CM: que active una proliferación epitelial anormal, una secreción de factores de crecimiento, mutaciones del genoma, un microambiente metabólico local y una angiogénesis. Por ejemplo, las bacterias intestinales pueden inactivar la doxorubicina y la gemcitabina. La microbiota intestinal incluso desempeña una doble función en la eficacia de la radioterapia, que puede ser tanto beneficiosa y protectora como perjudicial y resistente.

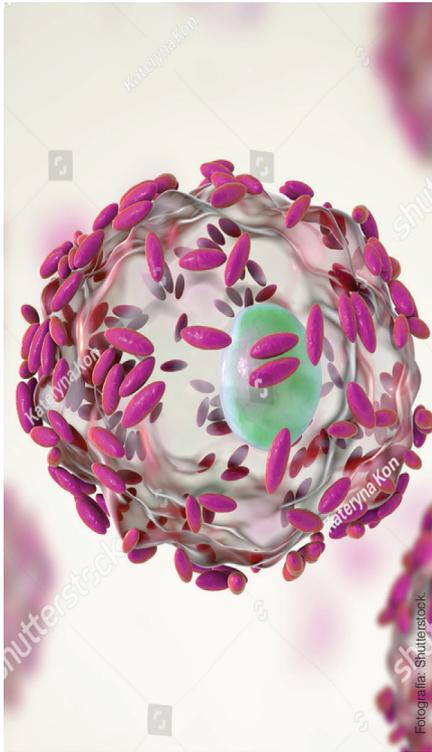
En conclusión, en los pacientes con CM, es posible que la microbiota sirva como factor de pronóstico y predicción de la respuesta al tratamiento. En el futuro, la modulación de la microbiota puede mejorar los resultados de los pacientes con CM.

Costa DA, Nobre JG, Batista MV, *et al.* Human microbiota and breast cancer – is there any relevant link? – A literature review and new horizons toward personalized medicine. *Frontiers Microbiol* 2021; 12: 584332.

<sup>1</sup> «el conjunto de genes bacterianos entéricos cuyos productos son capaces de metabolizar los estrógenos» (Plottel y Blaser, 2011).

## MICROBIOTA VAGINAL

### ❖ USO DE ENDOLISINAS RECOMBINANTES PARA TRATAR LA VAGINOSIS BACTERIANA



Un estudio ha demostrado que la utilización de endolisinas recombinantes de tipo 1,4-beta-N-acetilmuramidasa codificadas en profagos de *Gardnerella* permite eliminar el biofilm bacteriano causante de la vaginosis bacteriana, sin dañar las bacterias beneficiosas de la microbiota vaginal. Para ello, los autores generaron varias endolisinas manipuladas genéticamente, enzimas de bacteriófagos que lisan la pared bacteriana, a través de un barajado de dominios (*domain shuffling*). Compararon su actividad bactericida en cepas de *Gardnerella* con la de endolisinas naturales. La actividad bactericida de las endolisinas recombinantes fue 10 veces mayor a la de cualquier enzima natural. Cuando se probó en un grupo de 20 cepas de *Gardnerella* de 4 especies diferentes (*G. vaginalis*, *G. leopoldii*, *G. piovii* y *G. swidsinski*), la endolisina más activa, denominada PM-477, demostró una eficacia superior a la de los antibióticos evaluados (metronidazol, tinidazol, clindamicina). Es más, la PM-477 no tuvo ningún efecto sobre los lactobacilos beneficiosos ni en otras especies de bacterias vagi-

nales. Según los autores, la PM-477 es altamente selectiva para *Gardnerella* y mata cepas de cada una de las cuatro especies principales sin afectar a los lactobacilos beneficiosos ni a otras especies típicas de la microbiota vaginal. El efecto de la PM-477 se confirmó por microscopía en cultivos mixtos de *Gardnerella* y lactobacilos.

Para ir más allá y analizar la eficacia de la PM-477 en un entorno fisiológico muy similar a la situación *in vivo*, los investigadores trataron hisopos vaginales de 15 pacientes con vaginosis bacteriana y los analizaron mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (HISF). Demostraron que, en 13 de los 15 casos, la PM-477 eliminó la bacteria *Gardnerella* y disolvió físicamente los biofilms sin influir en la microbiota vaginal. Para los autores, las endolisinas son una prometedora alternativa terapéutica a los antibióticos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana.

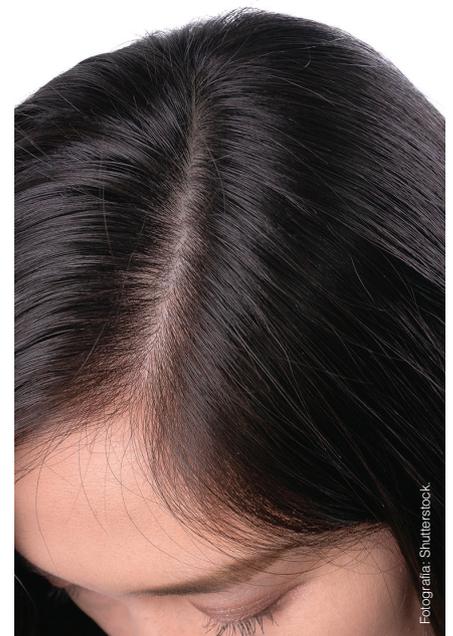
Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V. Engineered phage endolysin eliminates *gardnerella* biofilm without damaging beneficial bacteria in bacterial vaginosis *ex vivo*. *Pathogens* 2021; 10: 54.

## MICROBIOTA CUTÁNEA

### ❖ ¡ACEITE DE COCO PARA LA MICROBIOTA DEL CUERO CABELLUDO!

Un estudio reciente ha demostrado que el aceite de coco puede ayudar a mantener un cuero cabelludo sano, ya que mejora su microbiota. Los investigadores compararon el efecto del aceite de coco y de un champú neutro en la microbiota bacteriana y fúngica del cuero cabelludo de 140 mujeres con y sin caspa. El cuero cabelludo de las mujeres con caspa presentaba una abundancia muy superior de la especie no caracterizadas de *Malassezia*, unos hongos conocidos por acelerar la aparición de la caspa y la inflamación. Por el contrario, la especie de hongo *M. globosa* se encontró en abundancia en el cuero cabelludo de las mujeres que no tenían caspa ni picor. El tratamiento con aceite de coco hizo que la proporción de *M. globosa* con respecto a otros grupos de *Malassezia* coincidiera con la de cueros cabelludos sanos. Aunque no se hallaron diferencias significativas entre la microbiota bacteriana del grupo sano y la del grupo con caspa, en ambos se produjo un aumento de las bacterias implicadas en el metabolismo de la biotina tras el tratamiento con aceite de coco. La biotina, una vitamina B, es fundamental para mantener la salud de la piel y del cuero cabelludo. También se sabe que la biotina reduce la inflamación. Se necesitan más estudios para comprender los mecanismos subyacentes, pero para los investigadores, el efecto positivo del aceite de coco en la composición y la función de la microbiota del cuero cabelludo es el primer paso para una recuperación duradera de un cuero cabelludo sano.

Saxena R, Mittal P, Clavaud C. *et al.* Longitudinal study of the scalp microbiome suggests coconut oil to enrich healthy scalp commensals. *Sci Rep* 2021; 11: 7220.



## ACTUALIDADES

# BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

### PREMIO HENRI BOULARD DE SALUD PÚBLICA

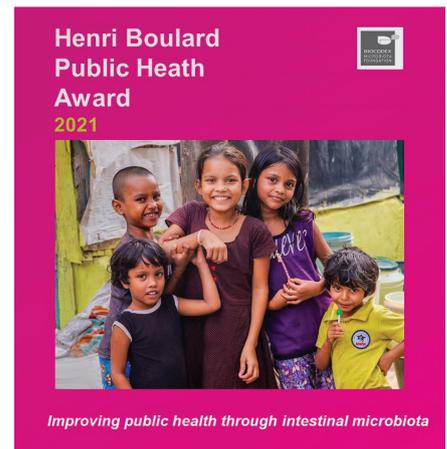
"Respaldar y recompensar proyectos innovadores cuyo objetivo sea mejorar la salud pública abordando cuestiones relacionadas con la microbiota intestinal", tal es el objetivo del Premio Henri Boulard de Salud Pública, lanzado en mayo de 2021 por la Biocodex Microbiota Foundation. Este nuevo premio fomenta programas que promuevan unas buenas prácticas nutricionales, proyectos de tratamiento de aguas residuales o campañas para reducir la mortalidad infantil causada por la diarrea infecciosa, entre otros. Se dirige a proyectos relacionados con la microbiota intestinal que puedan tener una influencia significativa en la salud pública y a nivel local. Con el Premio Henri Boulard de Salud Pública, la Biocodex Microbiota Foundation continúa con su misión de destacar la importancia de la microbiota y recordarnos su papel en problemas actuales de salud pública. Los premios, abiertos a todos los profesionales de la salud, se destinarán a proyectos relacionados con la microbiota intestinal. Con una dotación de 10 000 € cada uno, ambos premios se concederán cada año. El plazo de presentación de solicitudes está abierto hasta el 30 de septiembre de 2021. Para más información sobre las normas de participación, pulse [aquí](#).

# BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE



### CME: ¡CONSIGA LA CERTIFICACIÓN EN MICROBIOTA!

¿Está buscando formación práctica en microbiota? ¿Quiere actualizar sus conocimientos en pocas horas? **Xpeer Medical Education** y el **Biocodex Microbiota Institute** lanzan la segunda sesión de cursos de formación para mejorar los conocimientos de los médicos sobre la importancia de la microbiota humana para la salud. Tras la sesión inaugural "Efectos sobre la salud de la interacción entre medicamentos y microbiota intestinal", impartida en mayo de 2021 por el profesor Francisco Guarner Aguilar, gastroenterólogo y jefe de investigación en el Vall d'Hebron Instituto de Investigación (Barcelona), la segunda sesión se centrará en «Obesidad/sobrepeso y microbiota en la práctica clínica». Bajo la dirección de la profesora Karine Clément, endocrinóloga y profesora de nutrición en la Unidad Inserm nutriOmics, Hospital Pitié-Salpêtrière (París). Este curso está dirigido a profesionales de la salud con un nivel intermedio de conocimientos sobre la microbiota. ¿Solo dispone de 5 minutos? Cada curso de una hora se compone de varios vídeos de microaprendizaje. La prueba de evaluación al final del grupo le permitirá obtener Créditos Europeos de Educación Médica Continuada (ECMEC) concedidos por el Consejo de Acreditación Europea para la Educación Médica Continuada (EACCME). Los cursos, totalmente gratuitos y accesibles exclusivamente desde la aplicación Xpeer, están disponibles en 7 idiomas: español, francés, inglés, ruso, polaco, portugués y turco.



### CONVOCATORIA INTERNACIONAL DE PROYECTOS 2022

"Estructura y función del resistoma de la microbiota intestinal". ¡Ya ha salido el tema de la Beca Internacional de la Biocodex Microbiota Foundation para el 2022! Los proyectos de investigación deberán explorar el papel funcional de los genes de resistencia a los antibióticos dentro del microbioma intestinal, centrándose en los microorganismos anaerobios que son difíciles de evaluar en la microbiología clínica rutinaria. Importe de la beca: 200 000 €. Los investigadores pueden presentar su solicitud hasta el 30 de noviembre de 2021:

[apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com](mailto:apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com)



**Editores:****Dr. Maxime Prost, MD***Director de asuntos médicos Francia***Marion Lenoir, PhD***Responsable de asuntos médicos internacionales***Equipo editorial:****Perrine Hugon, PharmD, PhD***Responsable de la comunicación científica de la microbiota***Olivier Valcke***Director de Relaciones Públicas y Editorial***Emilie Fargier, PhD***Responsable de la comunicación científica de la microbiota***Síntesis:****Prof. Premysl Bercik***Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad McMaster, Instituto Farncombe de Investigación de la Salud Digestiva Familiar, Facultad de Ciencias de la Salud, Hamilton, Canadá***Artículo comentado - Adulto:****Prof. Harry Sokol***Gastroenterología y nutrición, Hospital Saint-Antoine, París, Francia***Artículo comentado - Niño:****Prof. Emmanuel Mas***Gastroenterología y nutrición, Hospital de Niños, Toulouse, Francia***Microbiota y Covid-19:****Prof. Gerard D. Wright***M.G. DeGroot Institute for Infectious Disease Research, McMaster University, Hamilton, Canadá***De vuelta del congreso:****Dra. Ericka Montijo Barrios***Clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Ciudad de México, México***Dr. José Francisco Cadena León***Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Jefe de la Unidad de Endoscopia, Unidad de Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México***Revisión de prensa:****Prof. Markku Voutilainen***Facultad de medicina de la Universidad de Turku, gastroenterología, Hospital Universitario de Turku, Finlandia***Realizado por:****Editorial:***John Libbey Eurotext  
Bât A / 30 rue Berthollet,  
94110 Arcueil, Francia  
www.jle.com***Director de Publicaciones:***Gilles Cahn***Diseño gráfico:***Agence Wellcom***Realización:***Scriptoria-crea***Créditos fotográficos:***Foto de portada: Shutterstock,  
E coli bacteria*

ISSN : 2782-0548

**BIOCODEX**  
*Microbiota Institute*