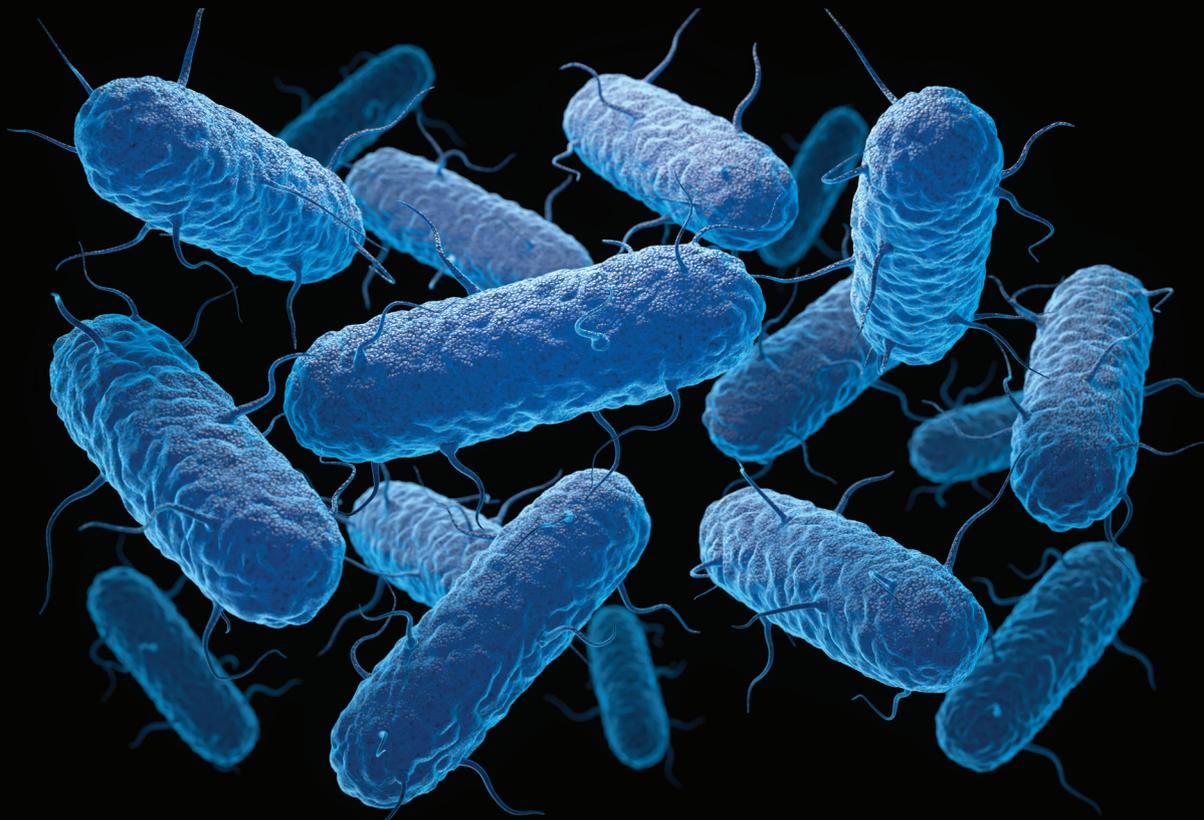


MICROBIOTA

14

BIOCODEX NEWSLETTER | DICEMBRE 2021



ÍNDICE



SÍNTESIS
—
VIABILIDAD DE UNA FUNCIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA MICROBIOTA ALTERADA 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



What's worth reading about microbiota

Stay informed about microbiota
Deepen your knowledge
Pass it on your patients

ACTUALIDADES
—
BIOCDEX MICROBIOTA INSTITUTE

19

EDITORIAL



Dr. Maxime Prost, MD
Director de asuntos médicos Francia



Marion Lenoir, PhD
Responsable de asuntos médicos internacionales

“ VARIOS ESTUDIOS PUBLICADOS RECIENTEMENTE HAN ARROJADO NUEVA LUZ SOBRE LA MANERA EN QUE LA MICROBIOTA INTESTINAL PUEDE ALTERARSE A CAUSA DEL VIRUS. PERO HOY EN DÍA NO EXISTE NINGÚN ESTUDIO QUE HAYA EXAMINADO EL EFECTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL SOBRE LA EFICACIA DE LA VACUNA CONTRA EL SARS-COV-2. ”

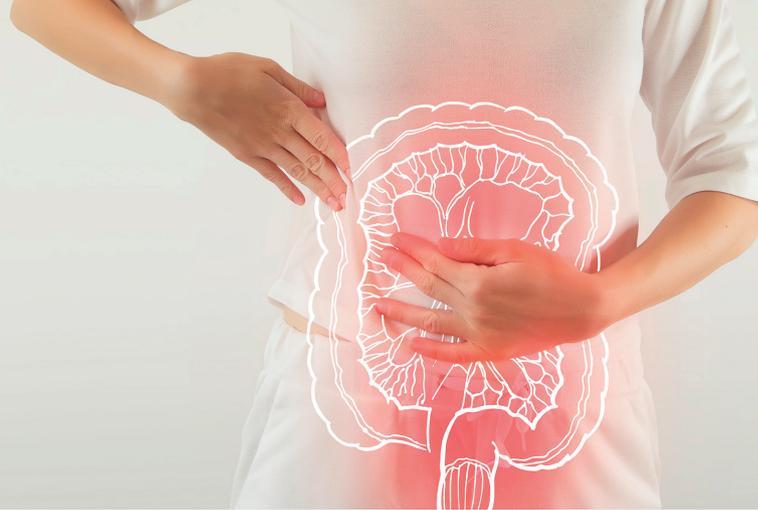
Estimados lectores:

Cada día aprendemos un poco más sobre la función fundamental que desempeñan las distintas microbiotas en nuestra salud. Mecanismos de acción, vínculos entre disbiosis y ciertas patologías, función de prevención de la microbiota, interacción o incluso interconexión entre las distintas microbiotas de nuestro organismo, sinergia de acción entre la microbiota y ciertos fármacos... No pasa una semana sin que se publique un nuevo estudio que muestre la importancia de la microbiota. Este ritmo incluso se ha acelerado con la pandemia. Varios estudios publicados recientemente han arrojado nueva luz sobre la manera en que la microbiota intestinal puede alterarse a causa del virus (véase *Microbiota* 11, 12 y 13). Sin embargo, hoy en día no existe ningún estudio que haya examinado el efecto de la microbiota intestinal sobre la eficacia de la vacuna contra el SARS-CoV-2.

Ya sabemos que la vacunación sirve para activar la respuesta específica del sistema inmunitario. Puede que incluso exista una relación entre respuesta inmunitaria a la vacuna y composición de la microbiota intestinal. Es más, dicha respuesta varía de una persona a otra (por el estado de salud, las patologías crónicas, la edad, el estrés, etc.). Pero sigue habiendo interrogantes. ¿Qué causa las variaciones en la respuesta? ¿Qué función precisa desempeña la microbiota intestinal? El artículo de este número de Genelle Healey desvela poco a poco los interrogantes sobre los factores que pueden influir en la capacidad inmunógena de la vacuna. Según la autora, “*es posible que la disbiosis del microbioma intestinal causada por factores del anfitrión pueda verse implicada en las distintas respuestas observadas a la vacuna*”. La autora va aún más lejos y dice que “*ciertos perfiles de la microbiota intestinal (es decir, una mayor abundancia de Actinobacterias, Clostridium clúster XI y Proteobacterias) se han asociado con una mayor capacidad inmunógena de la vacuna contra infecciones virales como el VIH, la gripe y el rotavirus*”.

Actualmente es un hecho innegable: las vacunas son la principal esperanza para controlar el SARS-CoV-2, pero la heterogeneidad de las respuestas a las vacunas puede poner en peligro la lucha contra la COVID-19. ¿Y si la microbiota intestinal fuera la mejor aliada de la vacunación? Estaremos atentos...

Mientras tanto, les deseamos una agradable lectura.



SÍNTESIS

VIABILIDAD DE UNA FUNCIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA MICROBIOTA ALTERADA EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE



Por el prof. Jan Tack

TARGID, Universidad de Lovaina, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospitales Universitarios de Lovaina, Bélgica

El Síndrome del Intestino Irritable (SII) es un trastorno intestinal funcional habitual caracterizado por dolor abdominal, que está asociado a cambios en la frecuencia o en la consistencia de las heces. Aunque aún no se han comprobado, se han sugerido la patogénesis y una cantidad de posibles mecanismos fisiopatológicos, como: motilidad alterada, hipersensibilidad visceral, inflamación de baja intensidad, microbiota alterada, activación de la respuesta inmunitaria, reacciones adversas a alimentos y disfunción del sistema nervioso central, etc. En 2017, se publicaron en *Gut* cinco posibles criterios para los mecanismos de los trastornos funcionales gastrointestinales. Aquí, analizamos hasta qué punto la microbiota intestinal alterada cumple estos criterios de viabilidad en el contexto del SII y revisamos la bibliografía sobre el tema.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome del Intestino Irritable (SII), el trastorno intestinal funcional más común, se caracteriza por un dolor o incomodidad abdominal y está asociado a cambios en la frecuencia o en la consistencia de las heces, sin anomalías estructurales o bioquímicas identificables que apunten a una enfermedad orgánica durante las exploraciones complementarias rutinarias [1, 2]. Además del dolor abdominal, los pacientes refieren otros síntomas gastrointestinales como meteorismo, distensión abdominal y flatulencia. El SII se puede dividir en distintos subtipos, según la consistencia más dominante de las heces: SII-C (es-

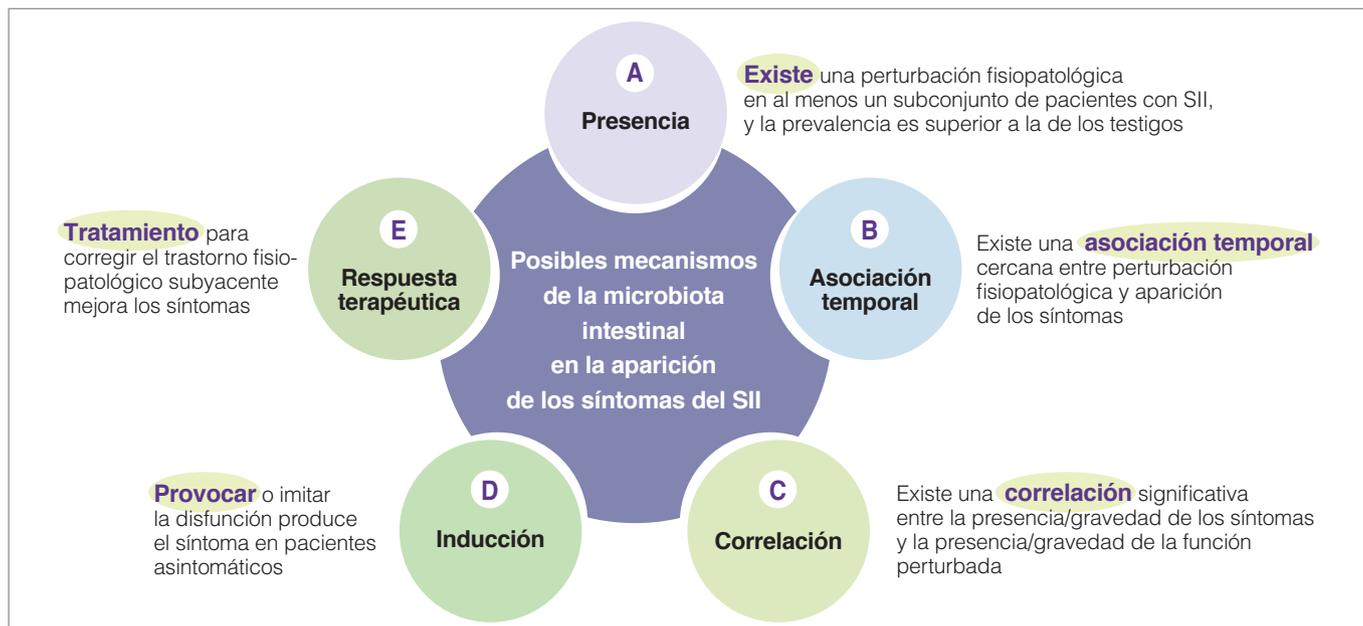
treñimiento predominante), SII-D (diarrea predominante) y SII-M (hábitos intestinales mixtos). En relación a la fisiopatología, el SII se considera un trastorno heterogéneo en el que se ven implicados distintos mecanismos, como una motilidad gastrointestinal alterada, una hipersensibilidad visceral, la disfunción del eje cerebro-intestino y, más recientemente, cambios en la composición y manipulación de las sales biliares, inflamación de baja intensidad, activación inmunitaria de la mucosa y microbiota intestinal alterada [3].

En la última década se ha observado un aumento significativo del interés sobre la función de la microbiota intestinal en el SII.



▼ FIGURA 1

Criterios de viabilidad para los mecanismos fisiopatológicos en trastornos del SII basados en una publicación de consenso [6], que pueden aplicarse a la función de los mecanismos microbianos intestinales en la patogénesis de los síntomas del SII.



La comunidad microbiana del intestino se ocupa de numerosas funciones, como el metabolismo de los polisacáridos indigeribles, la absorción de ciertos nutrientes y iones, la absorción y la deposición de lípidos alimenticios, la regulación del metabolismo del ácido biliar y la producción de vitaminas como el folato, la biotina y la vitamina K [3, 4]. Al competir con patógenos microbianos, refuerza la protección de la barrera gastrointestinal. Además de interactuar de forma intensa con la mucosa, la microbiota intestinal también afecta al sistema inmunitario y a la transmisión de señales intestino-cerebro del anfitrión [5]. Estas distintas propiedades señalan que la microbiota es un posible factor contribuyente mayor a la fisiopatología y una diana terapéutica interesante para el tratamiento del SII.

De hecho, en estudios fisiopatológicos del SII se han identificado múltiples mecanismos asociados al ecosistema microbiano intestinal. Han dado lugar a debates y observaciones variables que respaldan la relevancia de estos mecanismos candidatos individuales. Para avanzar en este campo es necesario identificar el nivel de relevancia de dichos posibles procesos fisiopatológicos, ya que esto mejoraría el conocimiento que se tiene y permitiría priorizar objetivos para la innovación u optimización terapéutica. Hace unos años, un grupo de expertos internacionales desarrolló cinco criterios de viabilidad para los mecanismos de los trastornos gastrointestinales funcionales como el SII [6].

Se basan en aspectos como la presencia, la asociación temporal, la correlación entre el nivel de afectación y gravedad del síntoma, la inducción en individuos sanos y la respuesta al tratamiento (o la evolución espontánea consecuente si no es posible el tratamiento) (Figura 1). En los apartados siguientes se evaluarán las hipótesis posibles que implican un cambio en la microbiota intestinal como un mecanismo en la aparición y presentación de los síntomas del SII (Tabla 1). Se resumen los conocimientos actuales sobre la microbiota intestinal en el SII y se identifican las áreas de investigación en el futuro.

VIABILIDAD DE UNA FUNCIÓN FISIOPATOLÓGICA PARA LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL SII

PRESENCIA DE MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA EN EL SII (A)

El primer criterio de viabilidad es que los cambios en la microbiota intestinal se encuentren en, al menos, un subconjunto de pacientes con SII [6]. Numerosos estudios han investigado la presencia y el tipo de alteraciones de la microbiota intestinal en el SII frente a testigos sanos. En 2019, Pittayanon y colaboradores publicaron una revisión sistemática de 24 estudios en 22

publicaciones en los que se comparaba la microbiota intestinal de pacientes con SII (principalmente adultos) con la microbiota de personas sanas [7]. Llegaron a la conclusión de que la familia *Enterobacteriaceae*, la familia *Lactobacillaceae* y el género *Bacteroides* habían aumentado, mientras que *Clostridiales* I, el género *Faecalibacterium* y el género *Bifidobacterium* habían disminuido en pacientes con SII frente a testigos sanos [7]. Si bien estas observaciones respaldan la existencia de una microbiota alterada en el SII, existe una importante heterogeneidad en los hallazgos entre distintos estudios, el tamaño de las muestras suele ser pequeño y la mayoría de los estudios se realizaron en atención especializada. Es más, muchos estudios no corrigieron las estadísticas en los análisis múltiples y no tuvieron en cuenta factores alimenticios y un eventual consumo previo de probióticos o antibióticos. Además, no se hallaron diferencias sistemáticas entre los subtipos de heces SII [7]. Sigue sin estar clara la proporción de pacientes con SII en los que se puede observar una composición de la microbiota intestinal alterada.

ASOCIACIÓN TEMPORAL DE MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA CON SÍNTOMAS DE SII (B)

La mejor prueba de una asociación temporal entre los cambios en la microbiota intestinal y los síntomas del SII se puede extraer de la entidad clínica del SII postinfección (PI) [8]. Aproximadamente el 10% de los

pacientes con enteritis infecciosa padece SII-PI, siendo factores de riesgo el sexo femenino, una edad temprana, un malestar psíquico en el momento de la gastroenteritis y la gravedad de la infección aguda. El desarrollo del SII-PI se asocia a cambios en el microbioma intestinal, así como a alteraciones de la mucosa (inflamación de baja intensidad, hiperplasia de las células entero-endocrinas) [8]. Sin embargo, los cambios de la microbiota en el SII-PI parecen diferir de los descritos en el SII de los pacientes en general.

CORRELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE MODIFICACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS DEL SII (C)

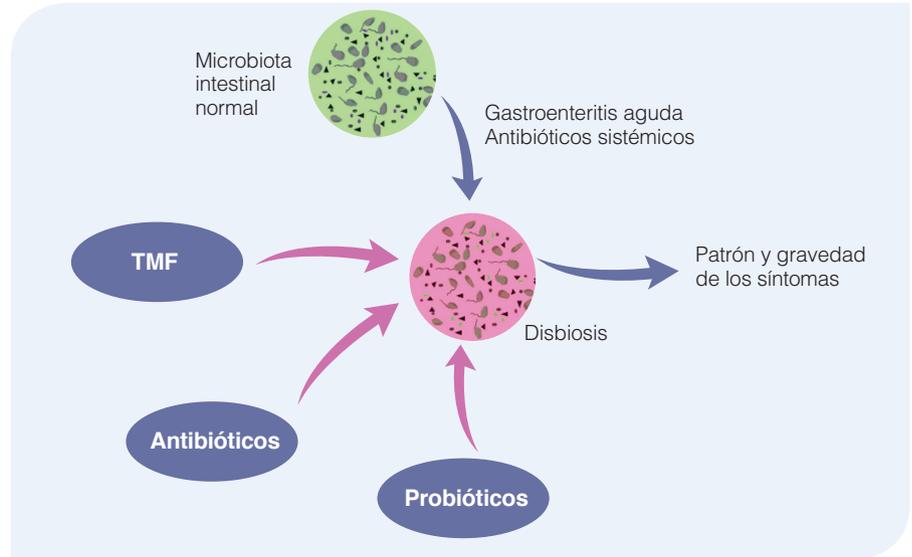
Muy pocos estudios han intentado correlacionar la gravedad de los síntomas del SII con el grado de modificación de la composición de la microbiota intestinal, también conocida como «disbiosis». La mayoría de ellos no han logrado identificar correlaciones significativas entre las diferencias en la abundancia o en la composición de la microbiota fecal y en la gravedad de los síntomas del SII [7, 9]. En un amplio subconjunto de pacientes con SII, el grupo de Gotemburgo utilizó el aprendizaje automático para reconocer una firma microbiana intestinal capaz de predecir la gravedad de los síntomas del SII [9], lo que sugiere una relación cuantitativa entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la gravedad del SII. Sin embargo, se necesita la confirmación de otros estudios, que quizá deberían incluir muestras de pacientes que no sean de atención especializada, donde la variación en la gravedad de los síntomas pueda ser mayor.

INDUCCIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEL SII EN PERSONAS SANAS MEDIANTE CAMBIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL (D)

El cuarto criterio de viabilidad, según se describe en el artículo inicial [6], es uno de los más difíciles de cumplir. Existen muy pocos datos adecuados para los diferentes mecanismos fisiopatológicos candidatos, y esto se aplica también a las alteraciones de la microbiota intestinal como mecanismo. La observación más clara se deriva de la aparición del SII tras el tratamiento de una infección no gastrointestinal con antibióticos sistémicos [10]. Todavía se desconoce la naturaleza de la alteración

FIGURA 2 Relevancia fisiopatológica de los cambios en la microbiota intestinal del síndrome del intestino irritable.

La composición normal de la microbiota refleja el estado de salud, sin síntomas de SII. Procesos agudos, como una gastroenteritis aguda o la toma de antibióticos sistémicos puede alterar la composición de la microbiota del intestino y provocar síntomas de SII. Esto puede corregirse con terapéuticamente utilizando antibióticos no absorbibles, probióticos o trasplante de microbiota fecal.



de la microbiota intestinal tras los antibióticos, así como el grado de similitud con la microbiota intestinal en el SII.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DIRIGIDO A LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL (E)

Este apartado es el más estudiado a la hora de evaluar los criterios de viabilidad de una composición alterada de la microbiota intestinal como mecanismo fisiopatológico en el SII. Varios indicios apuntan al efecto terapéutico beneficioso de antibióticos poco absorbibles, claramente dirigidos a la microbiota intestinal [11, 12]. Dos estudios con neomicina y cinco ensayos con rifaximina demostraron la eficacia de estos antibióticos de amplio espectro poco absorbibles en pacientes con SII no estreñidos [11, 14]. Además, un ensayo que evaluó la seguridad y la eficacia de repetir el tratamiento con rifaximina confirmó asimismo la viabilidad de esta terapia ante la reaparición de los síntomas [15].

Los probióticos se definen como preparaciones con microorganismos vivos que aportan un beneficio para la salud del anfitrión cuando se administran en cantidades adecuadas. Varios metanálisis confirmaron la eficacia de los probióticos, como grupo,

para mejorar los síntomas del SII [11, 16]. Sin embargo, la heterogeneidad de los diseños y de los criterios de valoración del estudio, así como la relativa escasez de estudios con tipos específicos de probióticos impiden llegar a conclusiones sólidas con respecto a preparaciones individuales. Por el contrario, los prebióticos, sustratos que son utilizados de forma selectiva por los microorganismos del anfitrión y que le aportan un beneficio para la salud, no mostraron eficacia alguna en la mejora de los síntomas del SII, según los metanálisis recientes [11, 17].

Probablemente, el trasplante de microbiota fecal es la forma más directa de actuar sobre la microbiota intestinal para controlar los síntomas del SII [18]. Los estudios realizados hasta la fecha han ofrecido resultados de lo más variables, desde la ausencia de efectos hasta beneficios sintomáticos, pero también el empeoramiento de los síntomas, lo que ha generado conclusiones contradictorias en metanálisis [19, 20]. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los cambios en la composición de la microbiota intestinal producidos por el TMF se asocian con un beneficio (transitorio) sintomático, y han señalado que la selección del donante es un aspecto decisivo [21, 22].

ASPECTOS SIN RESOLVER Y FUTUROS ESTUDIOS

En conjunto, los cambios en la composición de la microbiota intestinal parecen cumplir los criterios de viabilidad de relevancia fisiopatológica en el síndrome del intestino irritable [6]. Los hallazgos se resumen en la **Figura 2**. Sin embargo, hay una clara necesidad de continuar desarrollando los conocimientos y la investigación. Se necesitan más estudios cuantitativos y mejor controlados para caracterizar la microbiota intestinal en el SII y se necesitan testigos que, preferiblemente, deberían incluir también a cohortes grandes de pacientes de atención primaria. Esto permitirá comprender mejor los cambios de la microbiota intestinal en el SII en todos los niveles de atención, y tiene el potencial de confirmar una correlación entre la magnitud de los cambios en la composición de la microbiota intestinal y la gravedad de los síntomas del SII. Además, se necesitarán estudios longitudinales en el SII para seguir determinando la relación temporal entre los cambios en la microbiota intestinal y el patrón y la gravedad de los síntomas a lo largo del tiempo, dentro o fuera del marco de un ensayo de tratamiento.

Sigue siendo necesario realizar ensayos con probióticos de mayor calidad para el SII, con duraciones de tratamiento adecuadas y criterios de valoración validados, similares a los realizados con agentes farmacológicos. Por último, se esperan muchos datos nuevos sobre el uso del TMF en el SII, que potencialmente aclararán las mejores modalidades y la eficacia de esta opción de tratamiento.

▼ **TABLA 1** Resumen del cumplimiento de los criterios de verosimilitud para la microbiota intestinal alterada en el SII.

CRITERIOS	PRUEBAS	NIVEL DE LAS PRUEBAS	REFERENCIAS
A Presencia	Una revisión sistemática resumió los estudios existentes sobre las diferencias significativas en la microbiota intestinal de pacientes con SII comparados con testigos	Varias publicaciones dan cuenta de las diferencias en la composición de la microbiota intestinal en personas sanas o con SII. Se resume en un metanálisis reciente (Nivel 5)	[7]
B Asociación temporal	La mejor prueba se encuentra en la entidad clínica del SII postinfección	Varias publicaciones documentan una mayor incidencia de SII tras una gastroenteritis (bacteriana) aguda. Se resume en el documento del equipo de trabajo de Roma de 2019. (Nivel 5)	[8]
C Correlación	Se ha descrito una firma microbiana intestinal asociada a la gravedad de los síntomas del SII	Datos limitados hasta el momento: sólo un informe sostiene una correlación del perfil de la microbiota con la gravedad del SII (Nivel 2)	[9]
D Inducción	Hay escasez de datos en torno a este aspecto. Una observación que la corrobora es la aparición del SII	No existen datos que lo respalden. Solo el desencadenamiento por antibióticos descrito en un trabajo (Nivel 1)	[10]
E Respuesta terapéutica	Este aspecto está respaldado por los efectos terapéuticos beneficiosos de antibióticos poco absorbibles, probióticos y del trasplante de microbiota fecal en el SII	Varios estudios de la bibliografía hablan de efectos beneficiosos en las intervenciones terapéuticas dirigidas a la microbiota en el SII. Algunos respaldados por metanálisis (Nivel 5)	[11-22]



Fotografía: Shutterstock.

Fuentes

- 1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-407.e5. • 2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91. • 3. Bonfrate L, Tack J, Grattagliano I, et al. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 995-1009. • 4. Bajaj JS, Barbara G, DuPont HL, et al. New concepts on intestinal microbiota and the role of the non-absorbable antibiotics with special reference to rifaximin in digestive diseases. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 741-9. • 5. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology* 2021; 160: 1486-501. • 6. Tack J, Corsetti M, Camilleri M, et al. Plausibility criteria for putative pathophysiological mechanisms in functional gastrointestinal disorders: a consensus of experts. *Gut* 2018; 67: 1425-33. • 7. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108. • 8. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2019; 156: 46-58.e7. • 9. Tap J, Derrien M, Törnblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111-123.e8. • 10. Paula H, Grover M, Halder SL, et al. Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1580-6. • 11. Ford AC, Harris LA, Lacy 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. • 12. Fodor AA, Pimentel M, Chey WD, et al. Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes* 2019; 10: 22-33. • 13. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-6. • 14. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-9. • 15. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113-21. • 16. Li B, Liang L, Deng H, et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 332. • 17. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, et al. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2019; 109: 1098-111. • 18. Goll R, Johnsen PH, Hjerde E, Diab J, Valle PC, Hilpusch F, Cavanagh JP. Effects of fecal microbiota transplantation in subjects with irritable bowel syndrome are mirrored by changes in gut microbiome. *Gut Microbes* 2020; 12: 1794263. • 19. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1033-41. • 20. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 240-8. • 21. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-67. • 22. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, et al. Fecal Microbiota transplantation reduces symptoms in some patients with irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: short- and long-term results from a placebo-controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 145-57.e8.



Fotografía: Shutterstock

ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

LOS RÉGIMENES ALIMENTICIOS DIRIGIDOS A LA MICROBIOTA INTESTINAL MODULAN EL ESTADO INMUNITARIO DE LAS PERSONAS

Comentario del artículo de Wastyk et al. Cell 2021 [1]



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

La alimentación modula el microbioma intestinal que, a su vez, puede repercutir en el sistema inmunitario. Aquí, los autores determinaron cómo dos intervenciones alimenticias dirigidas a la microbiota, una enriquecida en fibra de origen vegetal y la otra con alimentos fermentados, influyen en el microbioma humano y en el sistema inmunitario de adultos sanos. Mediante un estudio prospectivo aleatorizado de 17 semanas (n = 18 por grupo) combinado con mediciones ómicas del microbioma y el anfitrión, incluyendo una caracterización inmunitaria amplia, los autores identificaron los efectos específicos de cada régimen alimenticio. Un régimen rico en fibra provocó el aumento de la abundancia de enzimas de degradación de los glúcidos, codificadas por el microbioma (CAZymes), a pesar de no producir ningún efecto sobre la diversidad de la comunidad microbiana. Aunque la puntuación de la respuesta citocínica permaneciera invariable, se observó una respuesta «inmunitaria» al régimen rico en fibra y esta dependía de la microbiota previa. En cambio, el régimen enriquecido con alimentos fermentados provocó un aumento constante de la diversidad de la microbiota y redujo los marcadores inflamatorios. Estos datos demuestran que la combinación de intervenciones dietéticas con una caracterización detallada y longitudinal del sistema inmunitario y del microbioma puede aportar información individual y sobre la población. Es posible que los alimentos fermentados sean útiles para contrarrestar la disminución de la diversidad del microbioma y el aumento de la inflamación, omnipresentes en la sociedad industrializada.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La relación entre la alimentación y la microbiota en personas se ha demostrado de muchas maneras, en concreto, por la correlación entre los hábitos alimenticios y la diversidad o composición de la microbiota

[2]. Por otro lado, los cambios a corto plazo en el régimen alimenticio modifican rápidamente la microbiota intestinal humana [3]. Dado que la microbiota es un importante actor en la biología humana, su manipulación, en particular mediante intervenciones nutricionales, podría ser un método eficaz para modificar diversos aspectos de la

salud. Una cuestión fundamental es saber si se pueden emitir recomendaciones alimenticias generales (y no personalizadas) a partir de las interacciones microbiota-anfitrión existentes para mejorar la salud de la población. Existen numerosas enfermedades crónicas no transmisibles, cuya incidencia aumenta rápidamente con la industrialización, que están relacionadas con una inflamación crónica. Del mismo modo, las modificaciones de la microbiota intestinal relacionadas con la industrialización están bien documentadas. Dada la influencia de la microbiota en el estado inflamatorio, es fácil imaginar que un régimen alimenticio dirigido a la microbiota podría mitigar la inflamación generalizada. Un gran número de publicaciones respalda el efecto de la fibra en la salud, en concreto, gracias a la estimulación de la diversidad de la microbiota y al efecto positivo de los ácidos grasos de cadena corta, que son un producto de su fermentación por la microbiota. El enriquecimiento del régimen alimenticio con fibra repercute en la microbiota y mejora los marcadores de salud [4]. Estos resultados, y el consumo insuficiente de fibra en la alimentación occidental media sugieren que el aporte de fibra podría ser una forma de modular el sistema inmunitario humano a través de la microbiota.



PUNTOS CLAVE

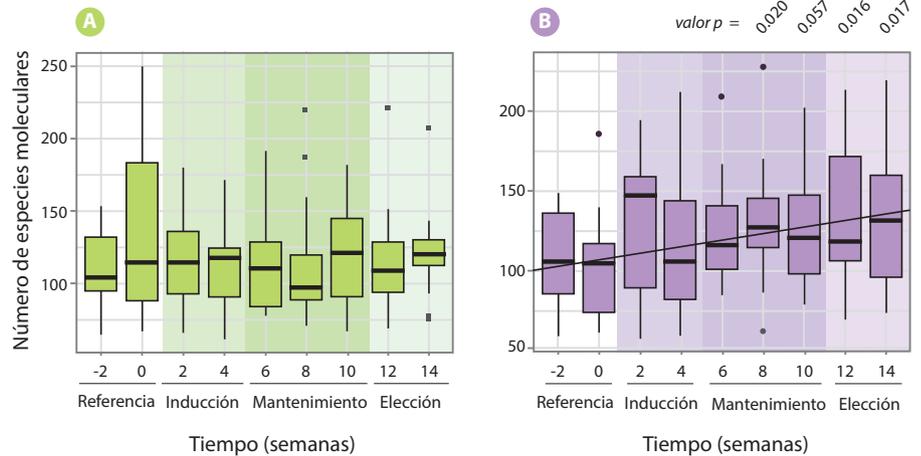
- El estudio con métodos multiómicos de los efectos de una intervención nutricional revela las relaciones entre alimentación, microbiota e inmunidad
- Una alimentación rica en fibra produce cambios funcionales de la microbiota y una respuesta inmunitaria dependiente de la microbiota previa
- Una alimentación rica en alimentos fermentados provoca un aumento de la diversidad de la microbiota y disminuye los marcadores inflamatorios generales

▼ FIGURA 1

Número de especies moleculares bacterianas observadas

A. Consumo de fibra en el grupo con alimentación rica en fibra

B. Consumo de alimentos fermentados en el grupo con alimentación rica en alimentos fermentados.



Varios informes sugieren que es posible que los alimentos fermentados como la kombucha, el yogurt y el kimchi sean beneficiosos para la salud, en concreto para mantener el peso y disminuir el riesgo de diabetes, de cáncer y de enfermedades cardiovasculares [5].

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APOR-TADOS POR ESTE ESTUDIO?

Con el fin de examinar el efecto de la alimentación en el microbioma y el sistema inmunitario, se seleccionaron adultos sanos para participar en una intervención dietética de 10 semanas (18 personas por grupo). Los participantes siguieron un régimen rico en fibra (de media, un aumento de $21,5 \pm 8,0$ g por día a $45,1 \pm 10,7$ g por día) o un régimen rico en alimentos fermentados (de media, un aumento de $0,4 \pm 0,6$ a $6,3 \pm 2,9$ porciones por día). Sorprendentemente, el régimen rico en fibra no aumentó la diversidad de la microbiota (Figura 1A), quizá debido a una capacidad insuficiente de la microbiota de los participantes para degradar los glúcidos. En cambio, se observó un aumento de la

abundancia de las enzimas de degradación de los glúcidos vegetales. Se observó una disminución de los ácidos grasos de cadena ramificada (ácido isobutírico, isovalérico y valérico), pero no fue posible determinar si se debía a una modificación funcional de la microbiota o a la disminución del consumo de lácteos y de carne de vacuno, que contienen altos niveles de estas moléculas. Además, se observó un efecto del régimen en el perfil inmunitario, que dependía de la microbiota previa de los participantes.

A diferencia del régimen rico en fibra, el régimen rico en alimentos fermentados produjo un aumento de la diversidad de la microbiota (Figura 1B). Este aumento no se asoció principalmente a una colonización de las bacterias probióticas consumidas, sino más bien a la adquisición de bacterias nuevas o a la expansión de ciertas bacterias endógenas. Por último, el consumo de alimentos fermentados condujo a una reducción del nivel inflamatorio general, con la disminución de varias citocinas, quimiocinas y otras proteínas séricas inflamatorias, como la interleucina (IL)-6, la IL-10 y la IL-12b.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio demuestra que la alimentación tiene importantes efectos en la microbiota intestinal y la fisiología del anfitrión, lo que confirma su influencia en la salud y su potencial función en la prevención de enfermedades. Una alimentación rica en fibra y una enriquecida con alimentos fermentados tienen efectos muy diferentes. Una mejor definición de los efectos de la alimentación en la microbiota y la fisiología del anfitrión permitirá seguir estrategias preventivas o terapéuticas a escala de la población, pero también a un nivel individual.

CONCLUSIÓN

Este estudio prospectivo aleatorizado que evalúa el efecto de una alimentación enriquecida con fibra o con alimentos fermentados muestra los efectos específicos de cada tipo de alimentación sobre la microbiota y la inmunidad del anfitrión. Esto confirma la función clave de la alimentación en la salud, en concreto por sus efectos sobre la microbiota intestinal.

Fuentes

1. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 2021 ; 184 : 4137-4153.e14.
2. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 2017 ; 357 : 802-6.
3. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014 ; 505 : 559-63.
4. Martinez I, Lattimer JM, Hubach KL, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J* 2013 ; 7 : 269-80.
5. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2392-404.

ARTÍCULO COMENTADO NIÑO

LAS ASOCIACIONES ENTRE ETNICIDAD Y SENSIBILIZACIÓN ALIMENTARIA ESTÁN MEDIADAS POR EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

Comentario sobre el artículo original de Tun HM et al. *Gastroenterology* 2021 [1]

Cada vez se pone más énfasis en la implicación de la microbiota intestinal, durante las etapas tempranas de la vida, en la aparición de enfermedades atópicas. Sin embargo, los cambios ecológicos de la microbiota intestinal relacionados con la sensibilización alimentaria durante la primera infancia siguen sin dilucidarse. Los autores trataron de caracterizar y relacionar estos cambios con el desarrollo de la sensibilización alimentaria en niños. En este estudio observacional, sirviéndose de la secuenciación del ARNr 16S, los autores caracterizaron la composición de 2844 microbiotas fecales en 1422 niños canadienses nacidos a término. La evaluación de la sensibilización atópica se midió mediante pruebas cutáneas a la edad de 1 y 3 años. Se identificaron cuatro trayectorias del desarrollo de la microbiota intestinal, configuradas por el tipo de parto y por el origen étnico. Este estudio ha permitido establecer una relación entre la persistencia de una baja abundancia de *Bacteroides* en el intestino durante la primera infancia y la sensibilización a los cacahuets en la niñez. Es el primero que ha demostrado que la microbiota intestinal del lactante desempeña una función mediadora en la aparición de la sensibilización alimentaria relacionada con la etnicidad.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

El número de niños con alergias alimentarias aumenta con rapidez, y actualmente representa el 28% de los niños americanos de entre 1 y 5 años. Es posible que el desarrollo de la microbiota intestinal (MI) durante los primeros meses de vida esté implicada en esta sensibilización a los alérgenos alimentarios [2]. Numerosos factores influyen en el establecimiento de la MI, como el tipo de parto (por cesárea o vaginal), el tipo de lactancia (materna o

de fórmula) y la utilización de antibióticos [3, 4]. Un estudio reciente ha demostrado que la estructura de la MI varía también significativamente entre distintos grupos étnicos [5].

Además, la transferencia de MI de niños sanos a ratones protege a estos últimos de la alergia a proteínas de la leche de vaca. Una MI deficiente en lactantes jóvenes y un alto nivel de *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* (E/B) en lactantes jóvenes y mayores son factores predictivos de sensibilización a los alérgenos alimentarios [6].



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

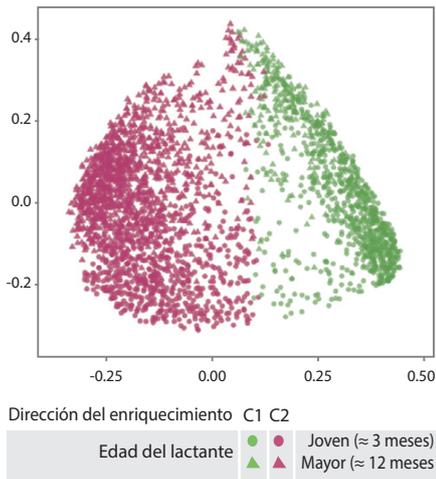
¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APOR-TADOS POR ESTE ESTUDIO?

El estudio incluyó a 1422 niños de la cohorte Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD por sus siglas en inglés), a quienes se realizaron pruebas intraepidérmicas (neumoalérgenos y alérgenos alimentarios) a la edad de 1 y 3 años. Se tomaron muestras de heces tempranas ($3,5 \pm 0,9$ meses) y tardías ($12,2 \pm 0,3$ meses).

La prevalencia de la atopia fue del 12% al año y del 12,8% a los 3 años, con un 9,5% y un 5,8% de sensibilización alimentaria y un 3,3% y un 10,1% de sensibilización a los neumoalérgenos al año y a los 3 años respectivamente.

La MI tardía presentaba una diversidad beta y una variabilidad entre individuos inferiores a las de la MI temprana ($p < 0,001$). La MI tardía era rica en *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Prevotella*, *Lachnospiraceae* sin clasificar y *Clostridiales* sin clasificar, pero pobre en *Clostridium*, *Veillonella*, *Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae* sin clasificar. El análisis de los componentes principales permitió individualizar 2 agrupaciones (C1 et C2, **Figura 1**). C1 estaba compuesta por un 75,5% de muestras tempranas y C2 por un 63,7% de muestras tardías, las muestras tempranas y tardías de los niños nacidos por parto vaginal sin profilaxis antibiótica durante el parto eran de tipo C2, dominadas por el género *Bacteroides* (**Figura 2**).

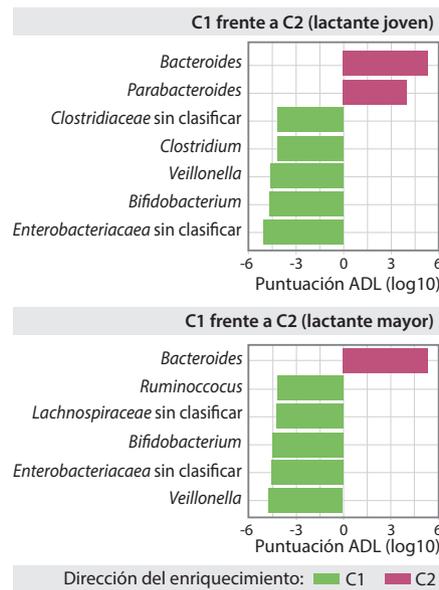
▼ FIGURA 1 Agrupaciones de la microbiota intestinal C1 y C2 (análisis de los componentes principales).



Los autores determinaron 4 trayectorias en función del tipo de agrupación temprana y tardía: C1-C1, C1-C2, C2-C1 y C2-C2. La trayectoria C1-C1 es más frecuente en lactantes asiáticos que en caucásicos ($p < 0,05$), así como en niños con riesgo atópico, frente a la trayectoria C2-C2 (OR 1,9; IC 95% 1,15-3,14) o C1-C2 (OR 2,38; IC 95% 1,43-3,96). Los lactantes con trayectoria C1-C1 tenían el doble de riesgo de sensibilización alimentaria a los 3 años que los de la trayectoria C2-C2 (OR 2,34; IC 95% 1,20-4,56) y C1-C2 (OR 2,60; IC 95% 1,33-5,09), en concreto a los cacahuets (frente a C2-C2 = OR 2,82; IC 95% 1,13-6,01 y frente a C1-C2 = OR 2,01; IC 95% 0,85-4,78) (Figura 3). Los niños que no adquirieron sensibilización a los cacahuets a los 3 años tenían un nivel más elevado de *Bacteroides* ($p = 0,044$), más bajo de *Enterobacteriaceae* sin clasificar ($p = 0,001$) y una relación E/B más baja ($p = 0,013$) de forma persistente a lo largo de la infancia.

La trayectoria C1-C1 de la MI actuó como mediadora del riesgo de sensibilización alimentaria y a los cacahuets en niños de origen asiático. La asociación era fuerte incluso para los cacahuets (OR 7,87; IC 95%: 2,75-22,55). Los lactantes de trayectoria C1-C1 presentaban colonización de *C. difficile* más a menudo; estos mismos niños, con la doble característica C1-C1 y colonizados con *C. difficile*, tenían un mayor riesgo de sensibilización alimentaria (OR 5,69; IC 95% 1,62-19,99) y a los cacahuets (OR 5,89; IC 95% 1,16-29,87).

▼ FIGURA 2 Composición de la microbiota intestinal en las agrupaciones C1 y C2 tempranas o tardías en los lactantes.



Por último, la microbiota de la trayectoria C1-C1 presentaba un déficit en el metabolismo de los esfingolípidos y de las funciones relacionadas con la biosíntesis de los glucoesfingolípidos.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio permite plantearse perspectivas terapéuticas dirigidas a la MI en la alergia alimentaria de los lactantes, bien como medida preventiva, bien como medida terapéutica.



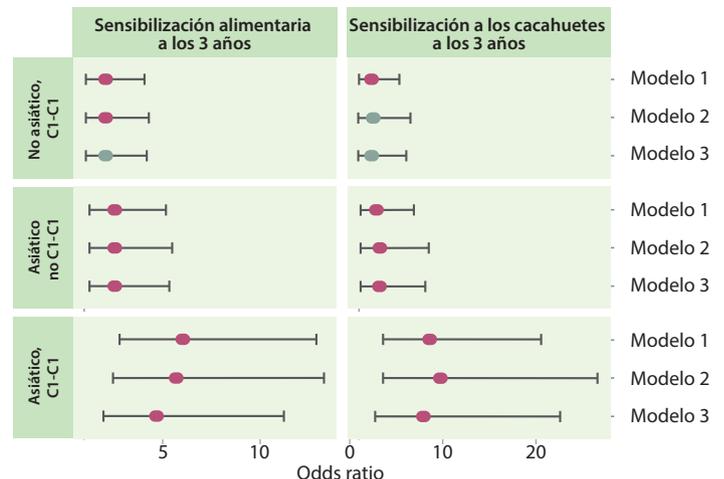
PUNTOS CLAVE

- Durante la implantación de la microbiota intestinal en el primer año de vida, la persistencia de niveles bajos de *Bacteroides* aumenta el riesgo de sensibilización alimentaria, especialmente a los cacahuets
- Este riesgo aumenta en recién nacidos de madres asiáticas

CONCLUSIÓN

Este estudio demostró distintas trayectorias de desarrollo de la MI durante el primer año de vida. Además, confirmó la influencia del tipo de parto en la MI. La persistencia de niveles bajos de *Bacteroides* se asoció a un riesgo de sensibilización alimentaria, en concreto en recién nacidos de madres asiáticas o que estaban colonizados con *C. difficile*.

► FIGURA 3 Sensibilización alimentaria y a los cacahuets a los 3 años en función de la trayectoria C1-C1 y del origen asiático de la madre.



Fuentes

1. Tun HM, Peng Y, Chen B, et al. Ethnicity associations with food sensitization are mediated by gut microbiota development in the first year of life. *Gastroenterology* 2021; 161: 94-106.
2. Zhao W, Ho HE, Bunyavanich S. The gut microbiome in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122: 276-82.
3. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 11971-5.
4. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med* 2016; 8: 343ra82.
5. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol* 2017; 8: 1162.
6. Feehley T, Plunkett CH, Bao RY, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nature Medicine* 2019; 25: 448.



Fotografía: Shutterstock

MICROBIOTA & COVID-19

¿SE PODRÍA UTILIZAR LA MICROBIOTA DE FORMA SELECTIVA PARA OPTIMIZAR LA EFICACIA DE LA VACUNA CONTRA EL SARS-COV-2?

El objetivo principal de una vacuna exitosa contra el SARS-CoV-2, que es la principal esperanza para controlar la pandemia de COVID-19, es conferir una inmunidad sólida y duradera al mayor número posible de personas a las que se haya administrado la vacuna. A pesar de que se han utilizado numerosas vacunas en todo el mundo para controlar la pandemia del SARS-CoV-2, los continuos brotes de COVID-19 demuestran que la pandemia está lejos de su fin. El desarrollo de nuevas estrategias para ayudar a controlar la propagación del virus y/o para mejorar la eficacia de las vacunas frente al SARS-CoV-2 puede ser útil para la lucha contra la COVID-19.

EFICACIA DE LA VACUNA CONTRA EL SARS-COV-2

Las vacunas se administran para desafiar tanto al sistema inmunitario innato como al adaptativo. Un biomarcador común de una inmunidad duradera y de la protección contra el SARS-CoV-2 son las respuestas de los anticuerpos. Por razones aún poco comprendidas, las respuestas de los anticuerpos a la vacunación contra el SARS-CoV-2 varían en gran medida entre distintas personas [1]. Según los resultados de ensayos clínicos, la eficacia de las vacunas aprobadas contra el SARS-CoV-2 varía entre el 60 y el 92% frente a las cepas originales del SARS-CoV-2, pero la protección conseguida por la vacuna contra otras variantes del SARS-CoV-2 más preocupantes (es decir, alfa, beta, delta y gamma) parece ser menor [2]. La heterogeneidad entre respuestas vacunales de diferentes personas, la eficacia reducida de las vacunas frente a variantes preocu-

pantes y la posible disminución de la eficacia a lo largo del tiempo ponen en peligro los esfuerzos continuos para controlar la propagación del SARS-CoV-2. Por consiguiente, es fundamental llegar a una mejor comprensión de los factores que provocan las variaciones en la eficacia de la vacuna contra el SARS-CoV-2 a corto y largo plazo.

FACTORES QUE AFECTAN A LA CAPACIDAD INMUNÓGENA DE LAS VACUNAS

Puesto que todo el mundo recibe la misma dosis de vacuna estandarizada, pero las respuestas inmunitarias varían fuertemente, es muy probable que haya otros factores, además del tipo de vacuna, que influyan en su eficacia. Cada vez se dan más pruebas que sugieren que factores como la edad, las enfermedades crónicas, los malos hábitos de salud, la depresión y el estrés influyen en la capacidad del sistema inmunitario para responder a las



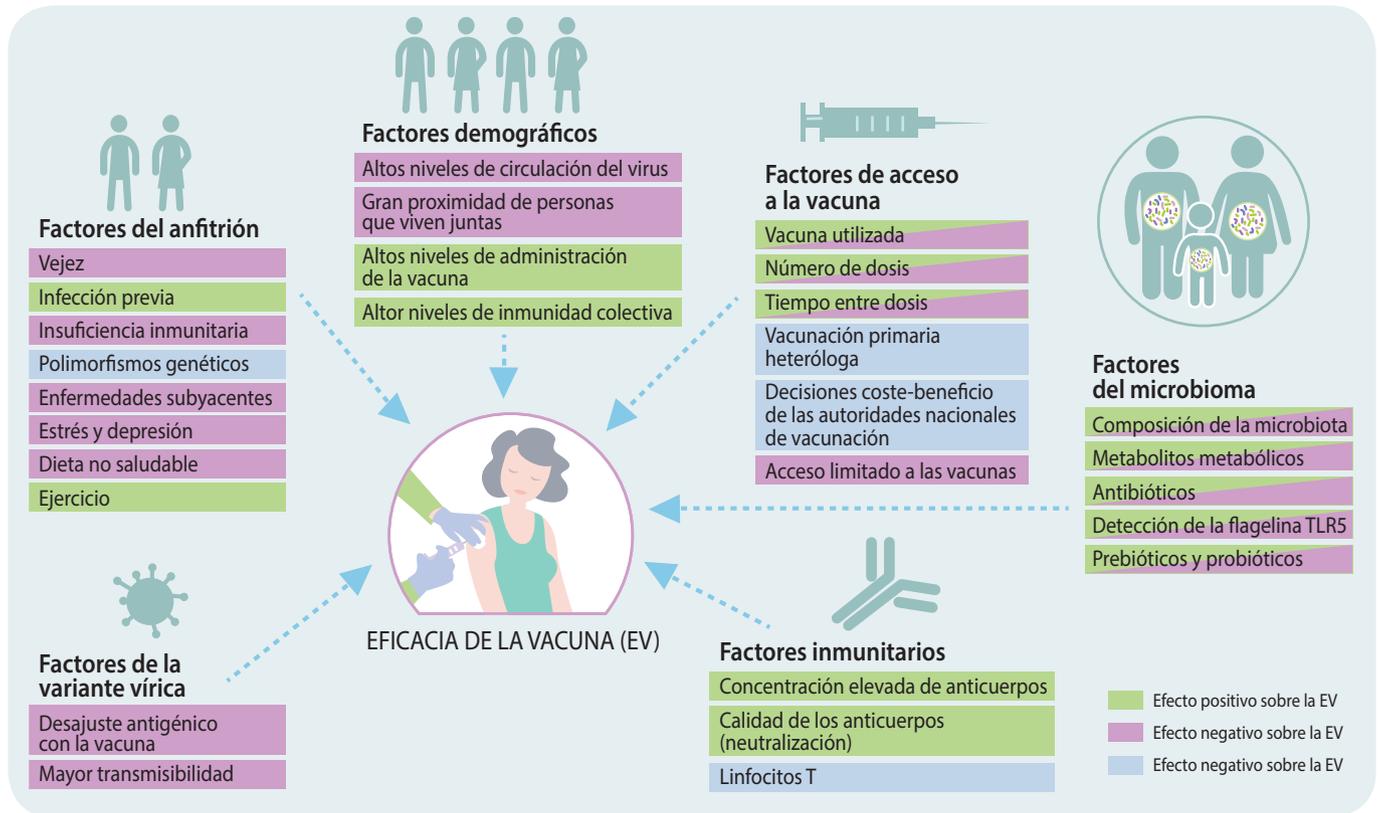
Por la Dra Genelle Healey
Instituto de Investigación del Hospital Infantil de BC, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Canadá

vacunas (Figura 1) [3-5]. Estos hallazgos se han demostrado en numerosos tipos de vacunas, por lo que es probable que se puedan trasladar a vacunas contra el SARS-CoV-2. Curiosamente, se ha observado que la mayoría de factores mencionados anteriormente influyen también en la composición y la capacidad funcional del microbioma intestinal. Por lo tanto, es verosímil que la disbiosis del microbioma intestinal causada por factores del anfitrión pueda verse implicada en las distintas respuestas observadas a la vacuna.

¿ACTUAR SOBRE EL MICROBIOMA INTESTINAL PARA MEJORAR LA EFICACIA DE LAS VACUNAS?

El microbioma intestinal se compone de un conjunto de bacterias, hongos, virus y arqueas que residen en el tracto gastrointestinal y que han evolucionado junto con su anfitrión a lo largo del tiempo. Estos microbios desempeñan multitud de funciones importantes, como la regulación de las respuestas inmunitarias locales y sistémicas. Curiosamente, ciertos perfiles de la microbiota intestinal (por ejemplo una mayor abundancia de *Actinobacterias*, *Clostridium* clúster XI y *Proteobacterias*) se han asociado con una mayor capacidad inmunógena de las vacunas frente a infecciones virales como el VIH, la gripe y el rotavirus [6-8]. Un estudio reciente observó que una alteración específica del microbioma intestinal causada por antibióticos (por ejemplo una disbiosis) provocó un deterioro de la neutralización de los anti-

▼ FIGURA 1 Factores que influyen en la eficacia de las vacunas. Adaptado de [14].



cuerpos generados por la vacuna contra la gripe, además de un menor número de respuestas de anticuerpos generados por esta vacuna [9]. Otro estudio, que utilizó un tratamiento con antibióticos y con ratones axénicos, demostró que la detección de un componente de la motilidad bacteriana (flagelina) por parte de un receptor que se encuentra en las células inmunitarias (receptor tipo Toll 5 [TLR5]) era necesaria para conseguir una respuesta sólida a la vacuna [8]. Este estudio y otros similares [10] aportan pruebas sobre la relevante función que desempeña la microbiota intestinal en la eficacia de las vacunas (Figura 1). Sin embargo, no existen estudios hasta la fecha que hayan investigado el impacto de la microbiota en la eficacia de la vacuna

contra el SARS-CoV-2. Por lo tanto, es crucial que se lleven a cabo investigaciones en el futuro para determinar si firmas específicas de la microbiota intestinal afectan a la eficacia de la vacuna contra el SARS-CoV-2. Además, las terapias dirigidas al microbioma, es decir, los prebióticos y los probióticos [11] podrían utilizarse como adyuvantes vacunales (es decir, un agente utilizado para acelerar, mejorar y/o prolongar las respuestas inmunitarias específicas de los anticuerpos) para potenciar la capacidad inmunógena de la vacuna contra el SARS-CoV-2. En concreto, se ha demostrado que la administración intranasal de bacterias del ácido láctico (por ejemplo *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) mejoran la resistencia a las infecciones virales y

mejoran la eficacia de la vacuna contra la gripe [12, 13], por lo que la administración oral de bacterias vivas (probióticos) podría potenciar respuestas inmunitarias específicas a las vacunas si se administran junto con vacunas contra el SARS-CoV-2.

CONCLUSIÓN

Independientemente de la utilización de vacunas a nivel mundial y de las medidas de salud pública específicas, la pandemia de la COVID-19 continúa activa. Las vacunas son la principal esperanza para controlar el SARS-CoV-2, sin embargo, la heterogeneidad de las respuestas a las vacunas pone en peligro la lucha contra la COVID-19. Se han relacionado numerosos factores del microbioma intestinal en la alteración de la capacidad inmunógena de las vacunas. Por lo tanto, la utilización del microbioma intestinal como adyuvante vacunal puede potencialmente mejorar la eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

Fuentes

- Amodio E, Capra G, Casuccio A, et al. Antibodies responses to SARS-CoV-2 in a large cohort of vaccinated subjects and seropositive patients. *Vaccines* 2021; 9(7): 714.
- Gupta RK. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nat Rev Immunol* 2021; 21(6): 340-1.
- Collier DA, Ferreira IATM, Kotagiri P, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature* 2021; 596(7872): 417-22.
- Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant* 2021; 21: 2719-26.
- Madison AA, ShROUT MR, Renna ME, et al. Psychological and behavioural predictors of vaccine efficacy: Considerations for Covid-19. *Perspect Psychol Sci* 2021; 16(2): 191-203.
- Harris VC, Armah G, Fuentes S et al. Significant correlation between the infant gut microbiome and rotavirus vaccine response in rural Ghana. *J Infect Dis* 2017; 215(1): 34-41.
- Cram JA, Fiore-Gartland AJ, Srinivasan S, et al. Human gut microbiota is associated with HIV-reactive immunoglobulin at baseline and following HIV vaccination. *PLoS One* 2019; 14(12): e0225622.
- Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014; 41(3): 478-92.
- Hagan T, Cortese M, Roupael N, et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell* 2019; 178(6): 1313-28.e13.
- Harris VC, Haak BW, Handley SA, et al. Effect of antibiotic-mediated microbiome modulation on rotavirus vaccine immunogenicity: A human, randomized-control proof-of-concept trial. *Cell Host Microbe* 2018; 24(2): 197-207.e4.
- Lei WT, Shih PC, Liu SJ, et al. Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2017; 9(11): 1175.
- Belkina TV, Averina OV, Savenkova EV, Danilenko VN. Human intestinal microbiome and the immune system: The role of probiotics in shaping an immune system unsusceptible to Covid-19 infection. *Bio Bull Rev* 2021; 11(4): 329-43.
- Taghinezhad S, Mohseni AH, Bermúdez-Humarán LG, et al. Probiotic-based vaccines may provide effective protection against Covid-19 acute respiratory disease. *Vaccine* 2021; 9(5): 466.
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, et al. Progress of the Covid-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* 2021; 21(10): 626-36.

DE VUELTA DEL CONGRESO



AGOSTO 2021

LO MÁS DESTACADO DE LA APDW 2021

Durante la Asian Pacific Disease Week (APDW), mientras las restricciones por la Covid-19 limitaban el contacto humano en todo el planeta, un simposio virtual especial por satélite abordaba la naturaleza cambiante de la sociedad moderna sobre el microbioma, incluido el impacto del distanciamiento social y las consecuencias para la salud y el riesgo de enfermedad.

El profesor Fergus Shanahan (*University College Cork, APC Microbiome Ireland*) presentó el concepto de «microbioma social» que incluye factores que promueven la transmisión y el intercambio de microbios a través de redes sociales humanas [1]. Hizo hincapié en el hecho de que las consecuencias de las influencias sociales en el microbioma quizá son más evidentes en personas mayores. La soledad, la vida en el interior, la asistencia institucional y la pérdida de contacto humano –que aumentaron durante la COVID-19– son algunos de los factores que conducen a un deterioro de la salud del microbioma con la edad. Insistió en la necesidad de investigar en profundidad el estilo de vida y las influencias ambientales en el microbioma, y observó que la mayor parte de la variabilidad del microbioma humano sigue sin explicarse.

Seguidamente, el profesor Martin Blaser (*Rutgers University, NK, EE. UU.*) explicó las influencias conocidas en la composición del microbioma humano, e ilustró su innovadora investigación sobre los efectos adversos de los antibióticos. La

pérdida progresiva de microbios ancestrales se ha venido produciendo desde que se introdujeron los antibióticos [2]. Esto se ha asociado con un aumento de la frecuencia de enfermedades crónicas no transmisibles, como los trastornos inmunitarios y metabólicos. Aunque aún no se ha demostrado la naturaleza causal de estas asociaciones, el profesor Blaser revisó su propio trabajo experimental en el que aporta una prueba clara de los efectos adversos permanentes, duraderos e incluso transgeneracionales de los antibióticos sobre el microbioma y la salud del anfitrión.

El profesor Francisco Guarner (*Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Barcelona, España*) mostró cómo los microbios intestinales moldean las respuestas inmunitarias sistémicas y de las mucosas y, en concreto, cómo un microbioma intestinal sano favorece respuestas tolerogénicas del anfitrión, en lugar de inmunogénicas. Señaló que la importancia clínica de este aspecto se demuestra por el impacto que tiene la microbiota en las respuestas a la inmunoterapia en pacientes con cáncer y cómo los antibióticos pueden alterar la inmunidad a las vacunas [3]. Además, el profesor Guarner explicó la influencia de ciertos probióticos en las respuestas inmunitarias del anfitrión.

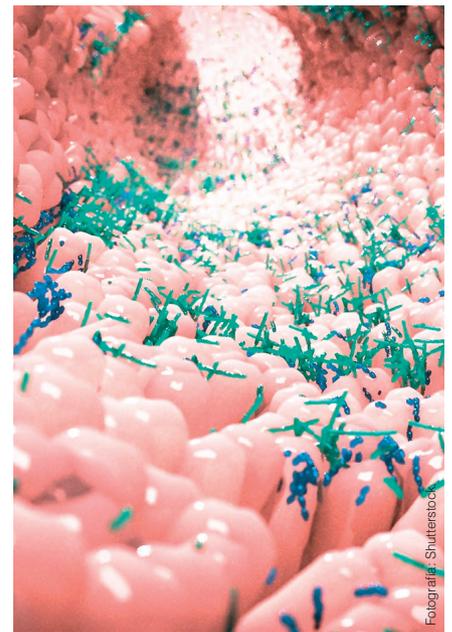
Durante el debate, los ponentes insistieron en la importancia clínica de conservar la biodiversidad en el intestino. Además de limitar el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, se destacó



Por el Prof. Fergus Shanahan

Departamento de Medicina, University College Cork, Universidad Nacional de Irlanda, Cork, Irlanda; APC Microbiome Ireland, University College Cork, Universidad Nacional de Irlanda, Cork, Irlanda

la función de la diversidad en la alimentación como una medida personal sencilla para conservar la diversidad del microbioma intestinal. Hubo consenso en que la modulación terapéutica de la microbiota es una expectativa realista. Mientras que las promesas de la ciencia del microbioma son vastas, sigue habiendo cantidad de lagunas en su conocimiento [4]. Incógnitas como las consecuencias a largo plazo del distanciamiento social representan oportunidades para explorar la importancia del microbioma en la salud y la enfermedad en todos los sectores de la sociedad.



Fuentes

• 1. Sarkar A, Harty S, Johnson KVA, et al. Microbial transmission in animal social networks and the social microbiome. *Nat Ecol Evol* 2020; 4: 1020-35. • 2. Blaser MJ, Melby MK, Lock M, Nishtar M. Accounting for variation in and overuse of antibiotics among humans. *Bioessays* 2021;43(2):e2000163. • 3. Hagan T, Cortese M, Rouphael N, et al. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell* 2019 Sep 5;178(6):1313-1328.e13. • 4. Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The healthy microbiome-What is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology* 2021; 160: 483-94.

DE VUELTA DEL CONGRESO



OCTUBRE 2021

PUNTOS DESTACADOS DE LA UEG WEEK

La UEG WEEK es el Congreso Europeo Gastrointestinal en el que se presentan los últimos avances en gastroenterología de todo el mundo, y especialmente los relacionados con la microbiota; la gran calidad de los trabajos presentados ha hecho difícil escoger los que se iban a tratar en este artículo.

LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO OBJETIVO EN EL SII

El doctor Gerard Clark, centrado en la interacción y la función de la microbiota en el SII, explicó en su presentación que la microbiota regula el dolor visceral en ratones. Los animales axénicos tienen una respuesta exagerada al estrés, y los probióticos reducen los niveles de cortisola provocados por el estrés. Existen numerosos mecanismos que explican esta interacción, uno de los cuales es la serotonina. El doctor Clark presentó un trabajo de Marco Constante que demuestra que la microbiota de pacientes con SII y con ansiedad concomitante provoca tanto una disfunción gastrointestinal como un comportamiento ansioso en los animales receptores. Esta situación abre la puerta a utilizar prebióticos, probióticos y alimentos fermentados como psicobióticos (es decir, probióticos con efectos en el sistema nervioso central) para combatir los síntomas del SII y las condiciones psiquiátricas asociadas al SII [1].

EL RESISTOMA EN LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Como sabemos, la resistencia a los antimicrobianos es un motivo de preocupación, y la microbiota intestinal es un reservorio de genes de resistencia a los antimicrobianos. En estudios anteriores, el régimen y los alimentos que ofrecen beneficios para la salud más allá de su valor nutricional -conocidos como alimentos funcionales- modifican el resistoma intestinal con resultados prometedores. Se ha observado que ciertas cepas probióticas específicas reducen la abundancia de bacterias multirresistentes. En Quito, Ecuador, la doctora Cifuentes y su grupo compararon el resistoma fecal de pacientes tratados frente a *H. pylori* (terapia triple) con y sin cepa probiótica específica añadida al tratamiento. Demostraron que la adición de una cepa probiótica específica reduce la presencia de genes de resistencia antimicrobiana; el mecanismo responsable es la modulación de la microbiota intestinal y del sistema inmunitario y la producción de ácidos grasos con propiedades antimicrobianas e inhibidoras de la conjugación [2].

¿PODEMOS PREVENIR LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL ACTUANDO SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL?

La profesora Marla Dubinsky dio una conferencia que intentaba dar respuesta a esta pregunta. Se ha observado un au-



Por el Prof. Erick Manuel Toro Monjaraz

Instituto Nacional de Pediatría,
Departamento de Gastroenterología del INP, Ciudad de México, México



mento de la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en niños muy pequeños y un aumento de la incidencia en la 2.a generación de inmigrantes procedentes de zonas con incidencia de EII de baja a alta, probablemente relacionado con cambios en la microbiota intestinal; existen pruebas de la función que desempeña la microbiota intestinal en la génesis de la EII, como el estudio MECONIUM realizado por Torres J *et al.*, en el que muestran que bebés de madres con EII tienen una microbiota diferente de la de niños sanos. Por otro lado, la alimentación desempeña una función particular en la EII, en concreto, mediante la modulación de la microbiota; la alimentación occidental es proinflamatoria, con menor presencia de *Prevotella* spp; este cambio lleva a un aumento de endotoxinas. En conclusión, en el futuro y gracias a los avances tecnológicos, podremos distinguir poblaciones específicas de microbiota y prevenir la EII sin efectos adversos [3].

Fuentes

• 1. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, *et al.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48. • 2. Galipeau HJ, Caminero A, Turpin W, *et al.* Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021; 160: 1532-45. • 3. Newman AM, Arshad M. The Role of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Combating Multidrug-Resistant Organisms. *Clin Ther* 2020; 42: 1637-48.



REVISIÓN DE PRENSA



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

MICROBIOTA INTESTINAL

EL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL Y LA SUPLEMENTACIÓN CON FIBRA PARA CONTROLAR EL SÍNDROME METABÓLICO EN PERSONAS OBESAS

La obesidad y el síndrome metabólico (SM) son una de las mayores epidemias sanitarias del siglo XXI. El SM se asocia a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad general. Para confirmar el TMF como un tratamiento pragmático para la obesidad y el síndrome metabólico, se necesitan nuevas estrategias que utilicen métodos no invasivos de implantación en pacientes que padezcan disfunciones metabólicas. Los autores analizaron el TMF oral y la suplementación con fibras vegetales para mejorar la sensibilidad a la insulina. En este ensayo aleatorizado, en doble ciego, de fase II, se distribuyeron aleatoriamente 70 pacientes gravemente obesos con SM en cuatro grupos. El 1^{er} y el 2^o grupo recibieron una dosis única de TMF encapsulado seguido de un suplemento de

fibra de alta fermentación (AF) o de baja fermentación (BF) durante 6 semanas, respectivamente. El 3^{er} y el 4^o grupo recibieron placebo y suplementación AF o BF. El principal resultado fue la evaluación de los cambios en la sensibilidad a la insulina entre el valor de referencia y después de 6 semanas de tratamiento mediante la evaluación del modelo homeostático (HOMA2-IR/IS).

No se observaron efectos adversos graves durante la intervención. Después de 6 semanas, la sensibilidad a la insulina mejoró solo en el grupo TMF-BF y los niveles de insulina también mejoraron, pero la glucemia en ayunas, la glucohemoglobina y los valores antropométricos no variaron. El TMF aumentó la riqueza microbiana del intestino, y el cambio fue más notable en el grupo TMF-BF. *Phascolarcobacte-*

rium, *Bacteroides stercoris* y *B. caccae* se asociaron con el HOMA2-IR y la sensibilidad a la insulina, que podrán utilizarse en futuros tratamientos.



✓ Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, et al. Fecal microbial transplantation patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med* 2021; 27: 1272-9

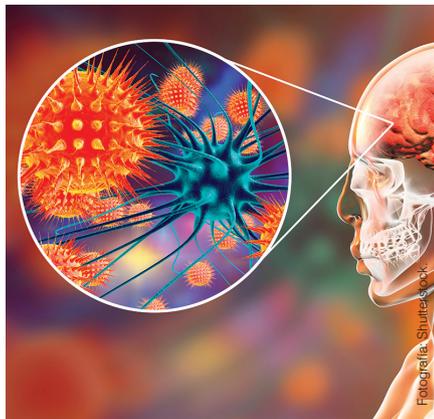
MICROBIOTA INTESTINAL, DEFENSA EPITELIAL Y MENINGITIS BACTERIANA NEONATAL

El estreptococo del grupo B (SGB) es una de las principales causas de meningitis, neumonía y sepsis en bebés, y el 68% de las meningitis neonatales por SGB son infecciones de inicio tardío (que aparecen entre 7 días y 3 meses después del nacimiento). Esta infección puede ser el resultado de una colonización intestinal por SGB transmitida de madre a hijo durante el parto o en el posparto.

Los autores estudiaron en ratones las razones de una susceptibilidad neonatal al SGB y observaron que estaba asociada a factores dependientes/independientes de la microbiota intestinal así como a la edad. La microbiota intestinal madura resiste a la colonización por SGB, refuerza la función de barrera intestinal limitando la invasión por SGB

y desempeña una función primordial en la maduración del sistema inmunitario. En el intestino neonatal, la actividad de la vía Wnt dependiente de la edad en los epitelios intestinales y del plexo coroideo favorece la traslocación debido a la menor polarización de las uniones célula-célula. Es más, la inmadurez de la microbiota intestinal se asocia a una menor resistencia a la colonización por SGB y una mayor permeabilidad de la barrera vascular-intestinal, lo que favorece la bacteriemia. Los autores sugieren que la maduración de la microbiota neonatal con probióticos y/o prebióticos puede ayudar a prevenir la meningitis bacteriana neonatal.

Travier L, Alonso M, Andronico A, et al. Neonatal susceptibility to meningitis results from the immaturity of epithelial barriers and gut microbiota. *Cell Rep* 2021; 35(13): 109319.



MICROBIOTA, ESTRÉS Y COMPORTAMIENTO SOCIAL

El eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC) es un sistema de comunicación bidireccional que vincula la microbiota intestinal y el cerebro. El EMIC modula comportamientos tales como la sociabilidad y la ansiedad en ratones, aunque los mecanismos subyacentes aún se desconocen. En este artículo, se observó una menor actividad social en los ratones tratados con antibióticos y en los ratones axénicos, asociada a un aumento de los niveles de corticosterona. Esta hormona del estrés se produce por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). El trasplante de bacterias intestinales de ratones donantes libres de patógenos específicos corrigió la actividad social y redujo el nivel de corticosterona. Los receptores de glucocorticoides del hipotálamo eran reguladores negativos del eje HHA. Estos receptores regulaban los niveles de corticosterona y los comportamientos sociales, y ambas funciones estaban reguladas por la microbiota intestinal. En ratones tratados con antibióticos, la ablación genética de los receptores de glucocorticoides o la inactivación quimiogénica de las neuronas que producen la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) provocan la corrección del comportamiento social. La activación de las neuronas que expresan receptores de CRH y de glucocorticoides provocó alteraciones en el comportamiento social de los ratones que tenían una microbiota normal, lo que indica una vía neurológica que regula el comportamiento social. Por último, las bacterias sensibles a la neomicina, como *Enterococcus faecalis*, actúan como mediadoras del comportamiento social. Estos resultados sugieren que hay bacterias específicas que previenen la reacción de estrés hiperactivo atenuando la producción de corticosterona producida por el eje HHA. La detección de la vía neurológica que actúa como mediadora entre las señales del intestino y el cerebro podría permitir procedimientos que modulen los trastornos del comportamiento social.

Wu WL, Adame MD, Liou CW, et al. Microbiota regulate social behavior via stress response neurons in the brain. *Nature* 2021; 595(7867): 409-14.



MICROBIOTA INTESTINAL E INFARTO CEREBRAL

Ciertos estudios clínicos han observado que el metabolito circulante derivado de la microbiota intestinal, el N-óxido de trimetilamina (TMAO), está asociado a infartos cerebrales. Sin embargo, no se sabe con certeza que haya una implicación directa de la microbiota intestinal en las enfermedades cerebrovasculares (incluyendo los infartos). La TMAO circulante se genera por el metabolismo microbiano de los precursores que contienen TMA, como la colina, que suele estar enriquecida en la alimentación occidental. Sirviéndose de modelos de infarto en roedores, los autores investigaron si la microbiota intestinal en general o la TMAO o un gen *cutC* de la microbiota intestinal en funcionamiento (el gen *c* de utilización de la colina cataliza la transformación de la colina en TMA) puede influir en la gravedad del infarto. Se colonizó a ratones axénicos con microbiota intestinal humana de pacientes con niveles séricos altos o bajos de TMAO

seguidos de una lesión de infarto experimental. Los autores demostraron que la gravedad del accidente cerebrovascular era transmisible, y que los niveles de TMAO se relacionaban entre sí con la gravedad del accidente cerebrovascular. Los taxones bacterianos intestinales específicos se correlacionaban de forma positiva con niveles altos de TMAO, y el tamaño del infarto cerebral con la colina alimentaria. El gen *cutC* de las bacterias intestinales aumenta los niveles de TMAO del anfitrión, el tamaño del infarto cerebral y de las deficiencias funcionales. En resumen, la microbiota intestinal, con la vía colina-TMAO, aumenta la gravedad del infarto y empeora el resultado funcional. La alimentación occidental (y un régimen rico en carne roja) contiene precursores de TMA, y se ha asociado al riesgo de infarto. Las intervenciones alimentarias en pacientes con alto riesgo de accidente cerebrovascular merecen una

mayor investigación. La actividad *cutC* es un factor clave para la gravedad del infarto y la vía TMAO podría ser un posible objetivo en la prevención o el tratamiento de este tipo de accidentes.

Zhu W, Romano KA, Li L, et al. Gut microbes impact stroke severity via trimethylamine N-oxide pathway. *Cell Host Microbe* 2021; 29(7): 1199-1208.e5.



MICROBIOTA VAGINAL

¿ES LA MICROBIOTA VAGINAL CULPABLE DE LA DISMENORREA?

En un estudio piloto –el primero que se centra en la relación entre la composición de la microbiota vaginal durante la menstruación y la intensidad del dolor menstrual– se clasificó a 20 mujeres en tres grupos en función del dolor que sentían durante el periodo: “dolor localizado leve”, “dolor localizado intenso”, o “dolores intensos múltiples y síntomas gastrointestinales”. Se analizó la micro-



Fotografía: iStock

biota vaginal en presencia o ausencia de menstruación. Los resultados mostraron que la composición de la microbiota vaginal variaba de forma significativa entre las mujeres, así como a lo largo del ciclo menstrual, pero que la composición durante la menstruación variaba aún más según la intensidad del dolor. En concreto, durante la menstruación, las mujeres que padecían una dismenorrea más intensa tenían una menor abundancia de lactobacilos y una mayor abundancia de bacterias potencialmente proinflamatorias.

Aunque con limitaciones en términos de tamaño, grupos de edad estudiados y diversidad étnica, este estudio piloto supone un primer paso hacia estudios más extensos sobre las asociaciones entre la intensidad del dolor durante la menstruación y la composición de la microbiota vaginal. Los investigadores plantean la

hipótesis de que durante la menstruación se descompone el tejido endometrial, lo que libera compuestos (prostaglandinas) que pueden causar contracciones musculares uterinas y aumentar la sensibilidad, lo que contribuye al dolor menstrual. Es posible que ciertas bacterias de la microbiota vaginal promuevan la liberación de estos compuestos y de citocinas proinflamatorias que agraven los síntomas de la dismenorrea. Si se confirmaran estas hipótesis, el estudio piloto subrayaría la importancia de tener en cuenta las diferencias entre personas y la dinámica de la microbiota vaginal durante el ciclo menstrual.

...

Chen CX, Carpenter JS, Gao X, *et al.* Associations Between Dysmenorrhea Symptom-Based Phenotypes and Vaginal Microbiome: A Pilot Study. *Nurs Res* 2021 [Epub ahead of print].

MICROBIOTA CERVICOVAGINAL: ¿UN MARCADOR DE LA INFECCIÓN PERSISTENTE POR EL VIRUS DEL PAPILOMA (VPH)?

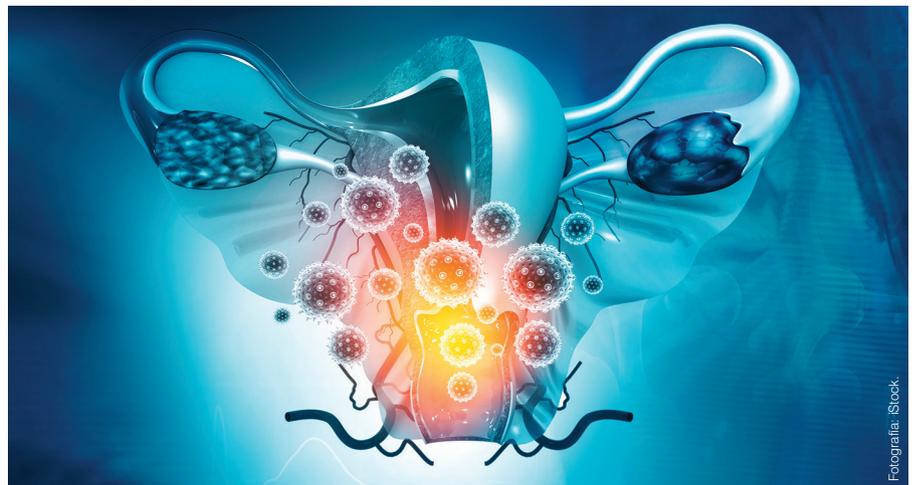
En este nuevo estudio, se analizó la microbiota cervicovaginal de 15 mujeres mediante la secuenciación del gen 16S del ARNr y se realizó un genotipado del VPH. En seis de las mujeres se observó una infección persistente (infección por el mismo tipo de VPH durante más de 12 meses), en cuatro se observó una infección transitoria (infección que desapareció en menos de 12 meses) y cinco dieron resultados negativos de VPH. En los tres grupos se observaron diferencias significativas en la composición de la microbiota cervicovaginal. En mujeres sanas o que tenían una infección transitoria, predominaba el género *Lactobacillus*, mientras que en mujeres con infección persistente había una microbiota cervicovaginal más diversa. Un análisis estadístico reveló que 36 bacterias estaban asociadas con el estado de infección transitoria o persistente, y que estas bacterias tenían el potencial de actuar como biomarcadores. Entre ellas, y en consonancia con estudios previos, los géneros *Acinetobacter*, *Prevotella* y *Pseudomonas* estaban correlacionados con una infección persistente. Por otro lado, *Lactobacillus iners* se relaciona con la infección transitoria. Las mujeres

con infección persistente por VPH tenían concentraciones significativamente más elevadas de IL-6 y TNF- α en sus secreciones cervicales y un mayor número de linfocitos T reguladores y células supresoras derivadas de mieloides en sangre periférica. Los resultados de este estudio sugieren que los cambios en la microbiota cervicovaginal pueden estar relacionados con la infección persistente por VPH. Sin embargo, no se sabe si es la disbiosis la que causa la persistencia de la infección

o bien lo contrario. A pesar de esto, la identificación de una firma microbiana para la infección persistente por VPH puede permitir un diagnóstico más temprano, lo que puede permitir una intervención más precoz para erradicar la infección y reducir la probabilidad de desarrollar lesiones cervicales malignas.

...

Qingqing B, Jie Z, Songben Q, *et al.* Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection. *Microb Pathog* 2020; 152: 104617.



Fotografía: iStock

ACTUALIDADES

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro: UN CENTRO INTERNACIONAL DE CONOCIMIENTO DEDICADO A LA MICROBIOTA

¿Quiere estar al día sobre la microbiota? ¿Busca un socio útil y de confianza que le proporcione información sobre la investigación y la práctica clínica? El Biocodex Microbiota Institute lanza www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro. Disponible en 7 idiomas (español, inglés, francés, ruso, polaco, turco y portugués), este centro internacional en línea ofrece, en una sección dedicada a los profesionales de la salud, las últimas novedades y datos científicos sobre la microbiota,

que incluyen contenidos exclusivos del Instituto como la revista Microbiota, dosieres temáticos, cursos de formación médica continua y entrevistas con expertos. ¿Quiere ir más allá con su paciente? ¿Promover la importancia de la microbiota en su salud? Invítele a realizar un recorrido en línea en la [sección para el público general](#) donde podrá encontrar contenidos actualizados, útiles y comprensibles. ¿Le convence? Pues visite www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro.



EL BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE SE UNE A LA CAMPAÑA DE 2021 DE LA WAAW

En última instancia, podría socavar un siglo de progreso médico¹. La bomba de relojería sanitaria que es la resistencia a los antimicrobianos está en el punto de mira de la OMS, que organiza anualmente la Semana Mundial de Concienciación sobre los Antimicrobianos (WAAW por sus siglas en inglés) (18-24 de noviembre) desde 2015. En su calidad de [centro relevante de conocimientos sobre la microbiota](#) el, el Microbiota Institute es un socio activo del evento desde 2020. Durante todo el mes de noviembre, el instituto ha compartido artículos y noticias exclusivas, además de [vídeos de expertos](#) et [des descargas sobre temas clave](#), para ampliar sus conocimientos y ayudarle a comprender los efectos a medio y largo plazo de los antibióticos en la microbiota humana.

BIOCODEX
Microbiota Institute



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations

OIE
WORLD ORGANISATION
FOR ANIMAL HEALTH

World Health
Organization

¹No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. Report to the secretary-general of the united nations. Avril 2019. https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6

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. Jan Tack***TARGID, Universidad de Lovaina, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospitales Universitarios de Lovaina, Bélgica***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:****Dra. Genelle Healey***Instituto de Investigación del Hospital Infantil de BC, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Canadá***De vuelta del congreso:****Prof. Fergus Shanahan***Departamento de Medicina, University College Cork, Universidad Nacional de Irlanda, Cork, Irlanda; APC Microbiome Ireland, University College Cork, Universidad Nacional de Irlanda, Cork, Irlanda***Prof. Erick Manuel Toro Monjaraz***Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Gastroenterología del INP, 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, Enterobacteria*

ISSN : 2782-0548

BIOCODEX
Microbiota Institute