

MICROBIOTA

15  BIOCDEX NEWSLETTER | ABRIL 2022



ÍNDICE

4

SÍNTESIS

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL AUTISMO; LA FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA EN LA COMUNICACIÓN SOCIAL

8

ARTÍCULO COMENTADO

- ADULTO
- NIÑO

12

MICROBIOTA Y COVID-19

LA MICROBIOTA EN LA PANDEMIA DE LA COVID-19

14

DE VUELTA DEL CONGRESO

TEMAS SOBRE EL MICROBIOMA EN EL CONGRESO GASTRO 2021

16

REVISIÓN DE PRENSA

18

LA OPINIÓN DEL EXPERTO

EL #BLUEPOOPCHALLENGE

19

ACTUALIDADES

- BIOCDEX MICROBIOTA FONDATION
- BIOCDEX MICROBIOTA INSTITUTE

¿QUÉ PASÓ EN LAS REDES SOCIALES?



¿HA OÍDO HABLAR DE #bluepoopchallenge?

¿Es fiable utilizar el método del colorante azul para medir el tiempo de tránsito intestinal?

Pág. 18 ANÁLISIS del Pr. Gianluca Ianiro



FÁBRICAS DE PAPEL Y REVISTAS DEPREDADORAS

En enero, el tweet del Biocodex Microbiota Institute sobre “Fábricas de papel y revistas depredadoras” suscitó **mucho interés y comentarios**.



LAS BACTERIAS QUE VIVEN DENTRO DE USTED

El Microbioma
Por el Instituto de Anatomía Humana
+ 190 000 visualizaciones
9k interacciones

EDITORIAL

Estimados lectores:



Dr Maxime Prost, MD
Director de asuntos médicos Francia



Marion Lenoir, PhD
Responsable de asuntos médicos internacionales

Los estudios epidemiológicos actuales estiman que más de una de cada 160 personas en el mundo podría ser diagnosticada con un trastorno del espectro autista (TEA)¹. La comunidad científica está actuando con cautela en relación con estos trastornos, cuyos mecanismos fisiopatológicos aún no se conocen bien. Los trastornos del espectro autista, clasificados como trastornos del neurodesarrollo (TND), abarcan una gran variedad de situaciones clínicas.

Una de estas situaciones clínicas es conocida por nosotros: del 30 al 50% de las personas con TEA presentan síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, etc.) que afectan a su calidad de vida. Por lo tanto, la hipótesis de una relación entre la microbiota intestinal y los trastornos del espectro autista parece tomar forma y está despertando un gran interés en la comunidad científica. Es cierto que la microbiota intestinal se describe a menudo como nuestro «segundo cerebro» y que ciertas enfermedades neuropsiquiátricas, como la depresión, están asociadas a desequilibrios en la microbiota intestinal. Recordemos también este experimento: ratones a los que se les trasplantaron bacterias intestinales de personas que padecían TEA desarrollaron a su vez un «comportamiento autista». Se puede observar que las pruebas de la relación entre la microbiota intestinal y el TEA son cada vez más numerosas. El artículo escrito por el profesor Richard Delorme, ganador de la beca internacional de la Fundación Biocodex en 2021, y su equipo, se suma a este ya notable conjunto de pruebas.

El artículo va más allá y sugiere una implicación de la microbiota intestinal en el comportamiento y la cognición humanos. ¿Ayudará algún día la microbiota intestinal a desvelar el misterio del autismo? Si bien, como indican los autores, hay que realizar ensayos aleatorios a doble ciego más amplios para confirmar la eficacia de las terapias microbianas en el TEA, la microbiota intestinal es una pista tangible que hay que explorar para comprender las causas y los mecanismos del autismo. Y así dar esperanza a miles de niños.

Disfruten de su lectura.

(1) <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>

“ LA HIPÓTESIS DE UNA RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA PARECE TOMAR FORMA Y ESTÁ DESPERTANDO UN GRAN INTERÉS EN LA COMUNIDAD CIENTÍFICA. ”



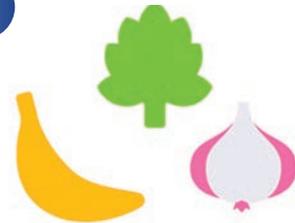
¿LE GUSTA EL BRÓCOLI? DE GRACIAS A SU MICROBIOMA

Por SciShow
+ 122 000 visualizaciones
4,9 K interacciones



CIENTÍFICO NUEVO

3,5 Millones de impresiones para este post que habla del artículo “**Los secretos de una vida larga y sana están en su microbioma intestinal**”



¿QUÉ SON LOS PREBIÓTICOS?

En enero, el post de Facebook “**¿Qué son los prebióticos?**” que publicó el Biocodex Microbiota Institute fue ampliamente compartida y comentada



SÍNTESIS



Por el Dr. Vincent Trebossen

Servicio de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Hospital Robert-Debré, APHP, París, Francia



Por el Dr. Pierre Ellul

Servicio de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Hospital Robert-Debré, APHP, Inmunología-Immuno-patología-Immunoterapia, Hospital Pitié Salpêtrière, U959 INSERM, París, Francia



Por el Dr. Alexis Mosca

Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Robert-Debré, APHP, París, Francia



Por el Prof. Richard Delorme

Servicio de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Hospital Robert-Debré, APHP, Genética humana y funciones cognitivas, Instituto Pasteur, UMR3571 CNRS, Universidad de París, París, Francia

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL AUTISMO: LA FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA EN LA COMUNICACIÓN SOCIAL

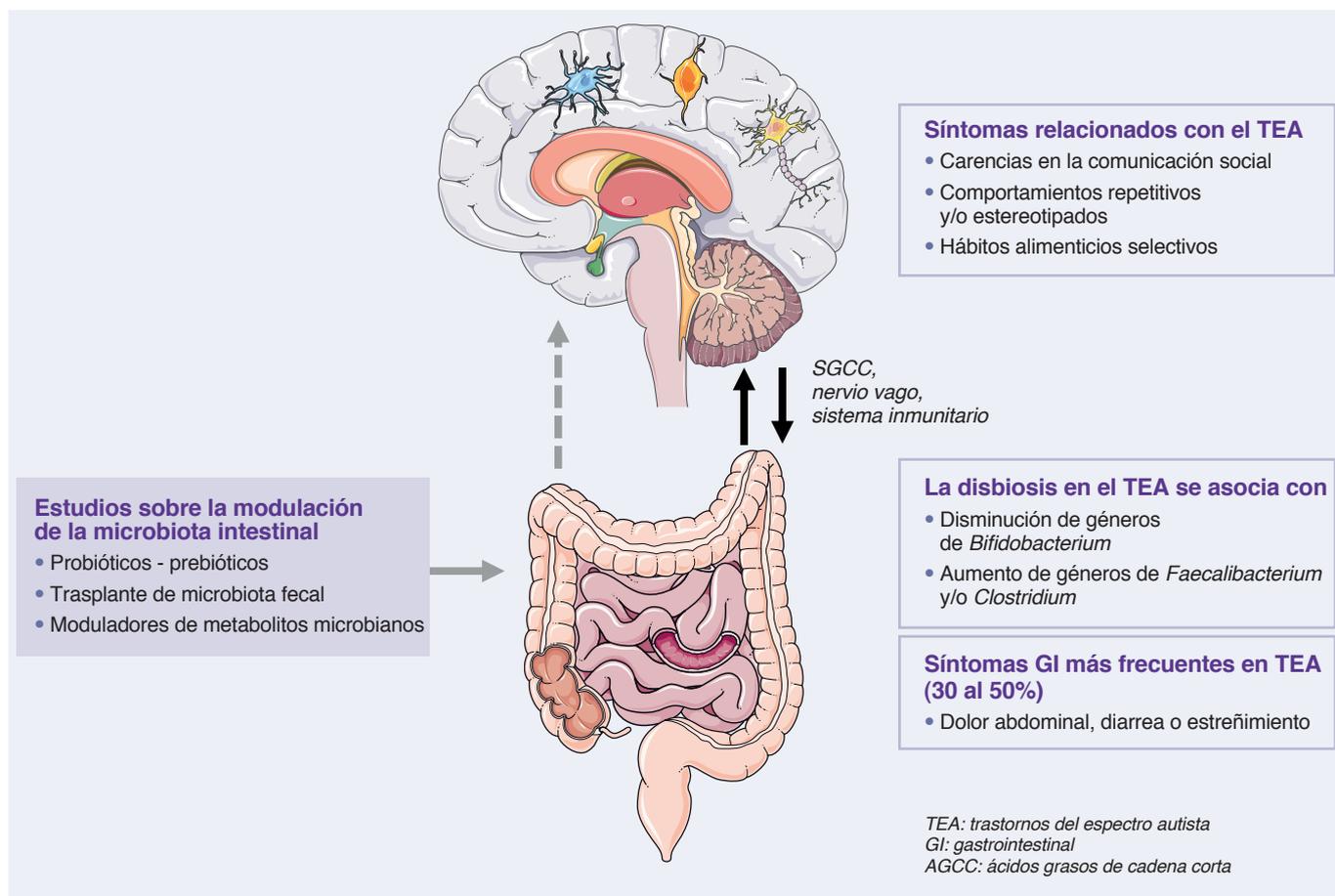
Los trastornos del espectro autista (TEA) son trastornos complejos del desarrollo neurológico que afectan a 1% de la población general y se caracterizan por carencias en la comunicación social y comportamientos repetitivos/estereotipados. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al TEA son aún poco conocidos [1]. Entre el 30 y el 50% de las personas con TEA presentan síntomas gastrointestinales (GI) como dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, que perjudican su calidad de vida y su funcionamiento general. Curiosamente, la aparición y gravedad de los síntomas gastrointestinales están fuertemente correlacionadas con los síntomas autistas [2]. Aunque aún se desconoce la etiología de los síntomas GI, varios estudios sugieren que el TEA pueden ser el resultado de un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal (MI) [3]. Varios hallazgos fiables indican importantes interacciones entre la MI y el sistema nervioso central (SNC). La MI afecta directamente el desarrollo neurológico, ya que influye en la neurogénesis, la supervivencia de las neuronas, el crecimiento del cerebro y la mielinización. Se ha observado que la modulación de la MI con pro- o prebióticos o el trasplante de microbiota fecal (TMF) en personas con TEA tiene efectos beneficiosos y a largo plazo en los síntomas GI y en los principales síntomas de autismo. Sin embargo, es necesario realizar ensayos aleatorios con doble ciego más amplios para confirmar la eficacia de las terapias con microbios en el TEA, específicamente, en la etapa temprana y crítica del desarrollo neurológico.

MICROBIOTA INTESTINAL, SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y DESARROLLO NEUROLÓGICO

La microbiota intestinal humana (MI) está formada por aproximadamente 10^{13} microorganismos, principalmente bacterias, hongos y virus. La MI desempeña una función primordial en la salud humana, garantizando la función barrera del intestino, la modulación de la respuesta inmunitaria

y la síntesis metabólica, pero también una protección directa frente a infecciones. La disbiosis caracterizada por una MI desequilibrada se ha asociado con numerosas patologías como las enfermedades inflamatorias del intestino, tumores, diabetes u obesidad [4]. Varios hallazgos fiables indican además importantes interacciones entre la MI y el sistema nervioso central (SNC) [5] (Figura 1).

▼ FIGURA 1 Relación entre el eje microbiota-cerebro y los trastornos del espectro autista, así como las estrategias terapéuticas investigadas para modularlo



Los metabolitos microbianos (principalmente los ácidos grasos de cadena corta) y los moduladores inmunitarios son los mediadores de la interacción recíproca entre el cerebro y la MI, atravesando directamente las barreras hematoencefálica y sanguínea, e indirectamente, mediante la estimulación del nervio vago [6]. Las pruebas respaldan la implicación de la MI en la regulación tanto del comportamiento humano como de las funciones intelectuales —en concreto, de las habilidades sociocomunicativas— aunque el mecanismo exacto aún se desconoce [5].

Los TEA son trastornos del desarrollo neurológico caracterizados por alteraciones en la comunicación social, en las interacciones sociales, por comportamientos repetitivos o estereotipados, que se inician en la infancia y afectan aproximadamente a 1% de la población general. El determinismo del TEA se debe principalmente a factores genéticos, con una heredabilidad estimada que llega al 0,8-0,9, pero las circunstancias ambientales prenatales y postnatales pueden actuar como factores precipitantes o moduladores de la grave-

dad de los síntomas. La etapa del desarrollo del cerebro en un momento temprano de la vida se solapa con la de la MI. Esta empieza a desarrollarse poco después del nacimiento, y su composición se estabiliza en un perfil similar al de un adulto en torno a los 3 años. En la composición temprana de la MI influyen en gran medida factores ambientales tales como el lugar de nacimiento, el modo de parto, la lactancia materna y los xenobióticos (por ejemplo, la administración de antibióticos).

Los ratones axénicos son un modelo que carece de cualquier tipo de microorganismo, es decir, son microbiológicamente axénicos (no se pueden cultivar microorganismos que provengan de ratones axénicos). Los modelos murinos axénicos son valiosos para descifrar los mecanismos subyacentes de las funciones de la MI en el desarrollo neurológico, pero también en la relación entre microbioma y enfermedad. Varios estudios demostraron que los ratones axénicos presentan (i) un defecto en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica; (ii) un mayor volumen cerebral; (iii) una mayor expresión genéti-

ca de la microglía inmadura y una menor capacidad de respuesta inmunitaria de la microglía; (iv) un aumento de la mielinización; y (v) una disminución de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y en una subunidad de los receptores de N-metil-D-aspartato [5, 7]. Todos estos datos destacan la función de la MI en la formación y la integridad de la barrera hematoencefálica, la neurogénesis, la homeostasis de la microglía, la mielinización y el crecimiento y la función del cerebro.

MICROBIOTA INTESTINAL, SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES Y TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Los ratones axénicos mostraron comportamientos de tipo autista, como evitación social, comportamientos repetitivos o estereotipados, falta de interés en la actualidad social. Algunos de estos comportamientos desaparecieron tras la colonización con una MI de ratones silvestres, mientras que la colonización con MI de modelos murinos con TEA aumentó dichos comportamien-

tos. Efectivamente, parece que la MI es fundamental para la programación y presentación de las habilidades sociales y los comportamientos adaptativos [8].

Cada vez hay más pruebas que demuestran que los síntomas GI están sobrerrepresentados en los niños con TEA. Los síntomas GI como el dolor abdominal, el estreñimiento y la diarrea, aparecen en casi el 30-50% de los pacientes con TEA y afectan en gran medida en la calidad de vida de los niños [1]. La gravedad de los síntomas gastrointestinales se correlacionó con la gravedad de los síntomas autistas, y la disbiosis intestinal está ampliamente documentada, incluso aunque aún no exista una firma microbiana específica relacionada con los síntomas autistas. Los estudios que exploran la MI han descrito diferencias en la diversidad de la microbiota, así como patrones anormales de metabolitos, en comparación con pacientes de control sanos. Dos metanálisis recientes que exploraron la composición de la MI en pacientes con TEA observaron un descenso de los géneros *Bifidobacterium* y un aumento de *Faecalibacterium* y *Clostridium* en pacientes con TEA [9, 10] en comparación con los controles sanos. La exploración del metaboloma fecal también demostró un aumento de p-cresol, un metabolito bacteriano derivado de la tirosina, en personas con TEA. En su conjunto, todos estos datos pueden indicar una posible asociación entre las anomalías de la MI y los síntomas GI en pacientes con TEA.

Sin embargo, la mayoría de los estudios tienen resultados heterogéneos y limitaciones metodológicas. Factores de confusión como son distintos países con distintos estilos de vida y hábitos alimenticios son los mayores inconvenientes de estos estudios. De hecho, un estudio reciente de una gran muestra de 247 personas con TEA no describió vínculos directos entre el diagnóstico del TEA o síntomas autistas y la disbiosis de la MI. La disbiosis se asociaba a una alimentación menos diversificada, un factor común de los pacientes con TEA [8].

MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Un número cada vez mayor de estudios ha explorado la posible repercusión de estrategias terapéuticas basadas en la mi-



Trastornos del espectro autista (TEA), síntomas gastrointestinales (GI) y microbiota intestinal (GI)

Casi el 30-50% de los pacientes con TEA notificaron síntomas como dolor abdominal, diarrea y estreñimiento. La disbiosis de la MI en pacientes con TEA ha sido suficientemente explorada y confirmada a través de metanálisis, a pesar de que no exista una firma específica del microbioma [9, 10]. La relación entre la disbiosis de la MI y el TEA sigue siendo poco conocida. Algunos estudios sugieren vínculos directos a través del eje microbiota intestinal-cerebro que influye en los síntomas autistas y en los síntomas gastrointestinales. Más recientemente, un estudio ha sugerido que la disbiosis de la MI en pacientes con TEA está relacionada principalmente con una dieta restrictiva, lo cual es frecuente en pacientes con TEA [8].

crobiota para mejorar los síntomas GI y los síntomas principales en personas con TEA.

En el TEA se han utilizado probióticos (microorganismos vivos) que podrían tener un efecto beneficioso en pacientes con este trastorno. Algunos estudios preclínicos han notificado un aumento de las interacciones sociales tras una suplementación con probióticos (*Bacteroides fragilis* NCTC9343, *Lactobacillus reuteri* MM4-1A) en modelos murinos con TEA. La mejora de la comunicación social se relacionó con una mayor expresión de oxitocina en el SNC. En humanos, numerosos estudios han descrito efectos positivos de los tratamientos con probióticos en la composición de la MI y en los síntomas GI en el TEA [11]. Sin embargo, pocos han notificado una mejoría de los síntomas autistas principales. En la mayoría de los ensayos clínicos que suministraron probióticos a personas con autismo se observó una falta de uniformidad en cuanto a los probióticos, a la posología diaria o total, y la duración de todo

el tratamiento. Aunque algunos estudios sugieren que los probióticos podrían ser interesantes para prevenir los síntomas GI en pacientes con TEA, es necesario replicar los resultados para garantizar el efecto positivo de dicha estrategia.

De la misma manera, se ha explorado la eficacia de los prebióticos, como el galactoligosacárido (GOS) o el fructoligosacárido en el TEA [12]. Se observó una alteración de la MI y una disminución del interés social en ratones con estrés crónico. Utilizando este modelo murino, se asoció la administración de prebióticos a un aumento de las interacciones sociales en estos ratones. En humanos, se ha observado que el consumo de GOS asociado a una alimentación sin caseína ni gluten, mejoraba los síntomas GI y las interacciones sociales, junto con un aumento de la abundancia de *Bifidobacterium* en la MI. Es necesario realizar estudios clínicos aleatorizados con doble ciego para confirmar estos hallazgos preliminares.

También se ha estudiado el trasplante de microbiota fecal (TMF) en el TEA. El TMF consiste en realizar un trasplante de MI de un donante para modificar la MI del receptor. Actualmente, su eficacia en la infección por *Clostridioides difficile* está suficientemente demostrada, incluso en niños. Un reciente ensayo clínico exploratorio no aleatorizado y sin doble ciego, en el que participaron 18 niños diagnosticados de TEA y con síntomas GI, evaluó el efecto de la terapia de transferencia de microbiota (TTM), un protocolo modificado del TMF [13]. La TTM consistía en un tratamiento de dos semanas con antibióticos, un lavado intestinal, antes de recibir el tratamiento con TTM que consistía en una dosis elevada por vía oral o rectal seguida de una dosis oral de mantenimiento durante 7 u 8 semanas. Se observaron acontecimientos adversos al comienzo del tratamiento con vancomicina (comportamientos perturbadores, hipercinesia), que desaparecieron espontáneamente tras 3 días de tratamiento. El protocolo de la TTM condujo a una mejoría significativa de los síntomas GI tras el consiguiente estudio de 8 semanas. De manera aún más sorprendente, también se observó una mejoría en los síntomas autistas principales (comportamientos estereotipados y repetitivos, habilidades de comunicación social) 8 semanas después de la TTM. Curiosamente, la mejoría de los síntomas GI y de los síntomas autistas perduró 2 años después del tratamiento y se relacionó con el aumento

de la diversidad de la MI [14]. Dos años después de la TTM, la reducción media de la puntuación total de la escala de evaluación de síntomas gastrointestinales (GSRS) seguía siendo superior al 50%. Los cambios en los síntomas autistas medidos con la escala de evaluación del autismo infantil (CARS), la escala de sensibilidad social (SRS) o la lista de comprobación del comportamiento autista (ABC) se relacionaron positivamente con los cambios porcentuales en las puntuaciones de la GSRS. Estos resultados aún no se han confirmado con estudios aleatorizados con doble ciego y en comparación con placebo.

Recientemente, un ensayo clínico experimental abierto sobre el TEA ha explorado el efecto de un adsorbente oral con restricción GI (AB-2004) que modula varios metabolitos de la MI. Los autores describieron una disminución de los comportamientos ansiosos en ratones, impulsada por una disminución de los metabolitos de la microbiota intestinal [15]. El estudio presentó además los resultados de un ensayo clínico en el que se administró una dosis de AB-2004 ajustada al peso a 30 adolescentes con TEA durante 8 semanas. En la semana 8, se observaron niveles reducidos de metabolitos de MI en plasma y orina. Lo más interesante es que, después del tratamiento, hubo menos pacientes con síntomas gastrointestinales, pero también con menos comportamientos asociados al TEA, ansiedad e irritabilidad. Además, hubo un efecto remanente con

una persistencia de la eficacia 4 semanas después de la interrupción del tratamiento [15]. Aún hay que determinar los factores que relacionan las mejorías clínicas y la administración de AB-2004, puesto que no se han estudiado ciertos factores indirectos, como el efecto de AB-2004 en cambios de la alimentación, el estado inmunitario o la función gastrointestinal. Es necesaria la realización de estudios más amplios, con doble ciego y comparativos con placebo, para seguir diseccionando el papel del AB-2004 en la comunicación social en humanos.

En un contexto de falta de tratamiento específico para los síntomas GI y los síntomas autistas en pacientes con TEA, es necesario encontrar nuevas estrategias terapéuticas bien toleradas dirigidas a la MI o a los metabolitos microbianos, como el TMF/TTM, en particular en las etapas tempranas y críticas del desarrollo cerebral durante la infancia.



CONCLUSIÓN

El impacto de la microbiota intestinal en la trayectoria del desarrollo neurológico de los niños sigue estando inexplorado en gran medida. En este momento, no existen estudios que exploren el impacto de la modulación de la microbiota intestinal en la fase temprana del desarrollo del niño, especialmente en las habilidades de comunicación social. Estudios preliminares en adultos y niños han demostrado que la modulación de la MI conduce a una mejora de los síntomas gastrointestinales y de los comportamientos autistas. A partir de estos datos, realizaremos un ensayo clínico con doble ciego en niños pequeños con TEA en una fase muy temprana de su desarrollo cognitivo (antes de los 6 años). Nuestro objetivo es entender si el TMF realizado en un periodo crítico del desarrollo dará lugar a una mejoría significativa a largo plazo en la trayectoria de desarrollo del niño.



Trasplante de microbiota fecal (TMF) en pacientes con TEA

El TMF es una nueva y eficaz forma de modular la MI, que se utiliza en enfermedades gastrointestinales y endocrinas. El trasplante de microbiota fecal (TMF) podría representar una nueva y eficaz oportunidad para modular/restablecer la MI en el TEA. Utilizando modelos con ratones en el TEA, el TMF mejoró eficazmente los síntomas principales del autismo, como carencias en la comunicación social y comportamientos estereotipados. En humanos, un ensayo experimental en adultos con TEA sugirió que el TMF podría mejorar no sólo los síntomas gastrointestinales, sino también la reciprocidad social y los comportamientos estereotipados. Hubo un efecto remanente con una persistencia de la eficacia 2 años después de la interrupción del tratamiento. Curiosamente, la eficacia se asoció a un aumento de la diversidad de la MI. El TMF podría ser una nueva estrategia terapéutica de vanguardia para tratar los síntomas gastrointestinales y conductuales de niños con TEA, e incluso para abrir nuevas vías hacia la fisiología de la comunicación social en los seres humanos.

Fuentes

1. Samsam M, Ahangari R, Naser S. Pathophysiology of autism spectrum disorders: Revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World J Gastroenterol WJG* 2014; 20: 9942-51.
2. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism Int J Res Pract* 2003; 7: 165-71.
3. Fouquier J, Moreno Huizar N, Donnelly J, et al. The Gut Microbiome in Autism: Study-Site Effects and Longitudinal Analysis of Behavior Change. *mSystems* 2021; 6: e00848-20.
4. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017; 66: 1039-48.
5. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell* 2016; 167: 915-32.
6. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158.
7. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 146-8.
8. Yap CX, Henders AK, Alvares GA, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell* 2021; 184: 5916-5931.e17.
9. Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Ribba G, Arija V, et al. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020; 12: E792.
10. Xu M, Xu X, Li J, et al. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2019; 10: 473.
11. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 676-81.
12. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Probiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry* 2017; 82: 472-87.
13. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5: 10.
14. Kang D-W, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep* 2019; 9: 5821.
15. Stewart Campbell A, Needham BD, Meyer CR, et al. Safety and target engagement of an oral small-molecule sequestrant in adolescents with autism spectrum disorder: an open-label phase 1b/2a trial. *Nat Med* 2022 [Epub ahead of print].



Fotografía: Shutterstock

ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

CEPAS DE CLOSTRIDIALES COMENSALES IMPLICADAS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA ANTICANCERÍGENA CONTRA LOS TUMORES SÓLIDOS

Comentario sobre el artículo de Montalban-Arques et al. Cell Host & Microbe 2021 [1]

A pesar de su éxito general, los inhibidores de puntos de control de los linfocitos T para el tratamiento del cáncer (immunoterapia anticancerígena) solo son eficaces en una minoría de pacientes. Recientemente, se ha descubierto que la microbiota intestinal modula de forma decisiva la inmunidad anticancerígena y la respuesta al tratamiento. Aquí, los autores han asociado los miembros del orden de los Clostridiales de la microbiota intestinal a una carga tumoral más baja en los modelos murinos de cáncer colorrectal (CCR). Curiosamente, estas especies comensales también se encontraban significativamente reducidas en los pacientes que padecían CCR en comparación con los controles sanos. La administración por sonda gástrica de una mezcla de cuatro cepas de Clostridiales (CC4) en ratones permitió prevenir e incluso tratar con éxito el CCR, como tratamiento independiente. Este efecto dependía de la infiltración intratumoral y de la activación de los linfocitos T CD8+. La administración de una cepa única de *Roseburia intestinalis* o de *Anaerostipes caccae* fue aún más eficaz que la mezcla CC4. En una comparación directa, la suplementación con la mezcla CC4 superó a la terapia anti-PD-1 en modelos con ratones de CCR y de melanoma. Estos resultados ofrecen una base preclínica sólida para explorar las bacterias intestinales como una nueva terapia independiente contra los tumores sólidos.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La microbiota intestinal desempeña una función fundamental en el desarrollo del sistema inmunitario y el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria. La microbiota intestinal no influye solo en el sistema inmunitario a escala local, sino también a

nivel sistémico, al mantener una respuesta inmunitaria equilibrada. Al igual que en un amplio abanico de enfermedades como la obesidad, las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, los trastornos neuropsiquiátricos y el cáncer colorrectal (CCR), en todas ellas está implicada una perturbación del equilibrio microbiano, es decir, una disbiosis.



Por el Prof. Harry Sokol

Gastroenterología y nutrición,
Hospital Saint-Antoine, París, Francia

El CCR, uno de los tumores malignos diagnosticados con mayor frecuencia, sigue siendo la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo, con factores de riesgo asociados al estilo de vida (alimentación, tabaco, alcohol) o a la obesidad. Además, todos estos factores están íntimamente relacionados con las modificaciones de la microbiota intestinal sana.

Los pacientes que padecen CCR presentan una microbiota intestinal alterada, con un aumento de ciertos taxones como *Bacteroides* o *Fusobacterium* [2], además de una disminución de taxones bacterianos pertenecientes al orden de los Clostridiales, en comparación con personas sanas [3]. La gran mayoría de los tumores colorrectales presentan una baja inmunogenicidad y, por tanto, no responden a las inmunoterapias actuales de activación de los linfocitos T. De hecho, los anticuerpos monoclonales anti-PD-1, anti-PD-L1 y/o anti-CTLA4 solo son eficaces en un 4 a 5% de los tumores CCR, los que presentan un defecto en el sistema de reparación de malos apareamientos o una elevada inestabilidad de microsatélites [4]. Varios estudios recientes han demostrado que ciertos miembros de la microbiota intestinal son capaces de modular la eficacia de los tratamientos anticancerígenos [5, 6]. En el estudio que nos ocupa, los autores intentaron evaluar si un cóctel de 4 cepas bacterianas, específicamente asociado a una



PUNTOS CLAVE

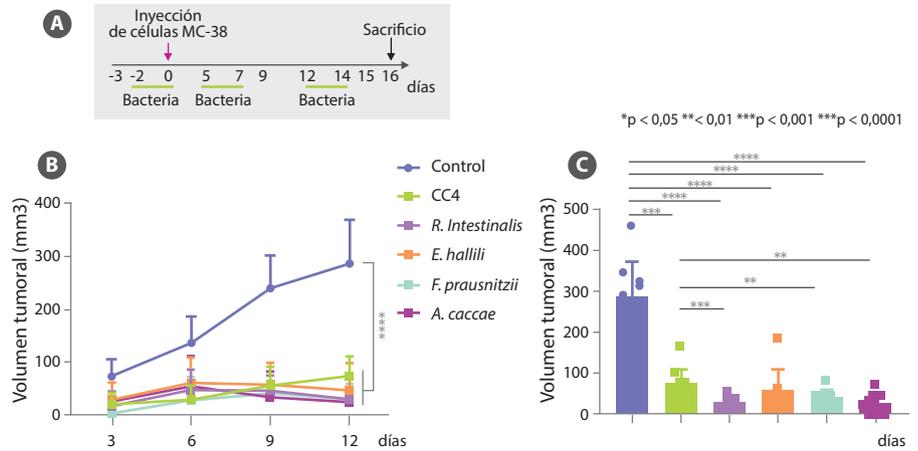
- Las bacterias del orden de los Clostridiales se asocian a una baja carga tumoral en los modelos de cáncer de colon en ratones
- La abundancia de ciertas bacterias del orden de los Clostridiales se reduce en los pacientes con cáncer colorrectal
- Una mezcla de 4 cepas de Clostridiales tiene un efecto antitumoral potente a través de los linfocitos T CD8+
- El tratamiento con Clostridiales es eficaz en modelos de tumores sólidos en ratones, independientemente de que se administre una inmunoterapia anticancerígena con anti-PD-1

▼ FIGURA 1

Efecto anticancerígeno de 4 cepas bacterianas administradas solas o combinadas.

Modelo de cáncer colorrectal (MC-38) en ratones.

A. Esquema experimental. B y C Volumen tumoral durante y al final del seguimiento.



baja carga tumoral en un modelo experimental de CCR podría desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral eficaz.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

A partir de modelos animales, los autores han observado que los ratones con una microbiota pobre en bacterias del orden de los Clostridiales (familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*) presentaban mayor susceptibilidad al CCR. A partir de estos análisis y para realizar estudios más minuciosos en modelos con ratones, los autores seleccionaron una mezcla de estas cuatro especies de Clostridiales (CC4): *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium hallii* (*Anaerobutyricum hallii*), *Faecalibacterium prausnitzii* y *Anaerostipes caccae*, cuya abundancia se encuentra reducida en los pacientes con CCR. La administración de CC4 tuvo repercusiones en la microbiota de los ratones, en concreto, un aumento de las especies pertenecientes a las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*.

En varios modelos de cáncer sólido, como el CCR, el de pulmón y el de mama, la administración de CC4 tenía como efecto

ralentizar el crecimiento tumoral. Este beneficio estaba causado en gran medida por los linfocitos, ya que desaparecía en ratones desprovistos de linfocitos maduros (ratones Rag2 KO). Los principales candidatos son los linfocitos T CD8+ citotóxicos productores de interferón γ que infiltran masivamente el tumor en los animales que reciben CC4. El efecto protector también se observó individualmente con cada una de las cepas bacterianas y se probó en un modelo de CCR, pero con un grado de eficacia variable (Figura 1). El efecto terapéutico no estaba relacionado con la producción de butirato de las bacterias.

Por último, en el modelo de CCR (MR-38) el cóctel CC4 tuvo un efecto superior a la inmunoterapia por anti-PD-1. Además, no se observó efecto aditivo alguno en los ratones que habían recibido la inmunoterapia y las 4 bacterias.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio demuestra que, además de una función adyuvante en el tratamiento de los cánceres por inmunoterapia, algunas bacterias de la microbiota tienen un efecto anticancerígeno propio en los modelos de

tumores sólidos en ratones. Estos resultados abren la posibilidad de desarrollar tratamientos anticancerígenos para humanos basados en la microbiota intestinal. Por tanto, se podrá contemplar su uso solo o combinado con otros tratamientos anticancerígenos "convencionales". Falta por determinar los grupos de pacientes que más se beneficiarán de este tipo de abordaje terapéutico.

CONCLUSIÓN

Este estudio en ratones muestra que las cepas bacterianas del orden de los Clostridiales, que están significativamente reducidas en los pacientes con cáncer colorrectal, son eficaces para estimular una respuesta anticancerígena frente a los tumores sólidos. Los mecanismos pasan por la activación de los linfocitos T CD8+, y son independientes de la inmunoterapia con anti-PD-1.

Fuentes

- 1. Montalban-Arques A, Katkeviciute E, Busenhardt P, et al. Commensal Clostridiales strains mediate effective anti-cancer immune response against solid tumors. *Cell Host Microbe* 2021 ; 29 : 1573-88.e7. • 2. Montalban-Arques A, Scharl M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine* 2019 ; 48 : 648-55. • 3. Reis SAD, da Conceição LL, Peluzio MDCG. Intestinal microbiota and colorectal cancer: changes in the intestinal microenvironment and their relation to the disease. *J Med Microbiol* 2019 ; 68 : 1391-407. • 4. Kamatham S, Shahjehan F, Kasi, P.M. Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer: Current Status, Recent Advances, and Future Directions. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2019 ; 15 : 112-21. • 5. 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. • 6. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018 ; 359 : 91-7.



ARTÍCULO COMENTADO NIÑO

LA ALIMENTACIÓN CON FÓRMULAS PARA LACTANTES SE ASOCIA A ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL Y A UN AUMENTO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Comentario sobre el artículo original de Pärnänen KMM et al. *Am J Clin Nutr* 2021 [1]



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

Además, se sabe que el tipo de alimentación modifica la microbiota intestinal, así como la cantidad de ARG. Lo que no se ha descrito suficientemente en las publicaciones es la magnitud del impacto de la alimentación en la resistencia.

Los lactantes se enfrentan a un alto riesgo de contraer infecciones mortales, cuyo tratamiento consiste en antibióticos funcionales. Se encuentran genes de resistencia a los antibióticos (ARG) en elevadas cantidades en microbiomas intestinales de lactantes a los que no se han suministrado antibióticos, y la mortalidad infantil causada por infecciones resistentes es alta.

Los autores del presente artículo tenían un objetivo: determinar el impacto de una exposición temprana a la leche artificial en la carga de ARG en los recién nacidos y los lactantes prematuros o posmaduros. Una de las hipótesis de trabajo era que la alimentación puede ejercer una presión selectiva que influye en la comunidad microbiana del intestino del lactante, y que la exposición a la leche artificial aumenta la abundancia de taxones portadores de ARG.

El estudio ha demostrado que los recién nacidos alimentados con leche artificial presentaban una mayor abundancia relativa de agentes patógenos oportunistas como *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* y *Clostridioides difficile*. Estos lactantes presentaban asimismo un número significativamente menor de bacterias típicas de los lactantes, como las bifidobacterias, que ofrecen posibles beneficios para la salud.

El descubrimiento inédito de una correlación entre la exposición a la leche artificial y una mayor carga neonatal de ARG muestra que los facultativos deberían tener en cuenta el modo de alimentación además de la administración de antibióticos durante los primeros meses de vida para minimizar la proliferación de bacterias intestinales resistentes a los antibióticos en los lactantes.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

Las bacterias resistentes a los antibióticos son la causa de numerosas muertes en el periodo neonatal. La aparición de bacterias resistentes se ve favorecida por el uso

de antibióticos. Esto se asocia a una mayor abundancia de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) que se encuentran en esas cepas bacterianas resistentes o multirresistentes. Estos ARG se transmiten entre las bacterias mediante elementos genéticos móviles (MGE).

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

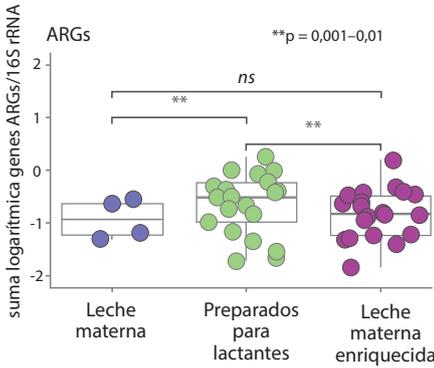
Los autores incluyeron a 46 niños prematuros nacidos entre las semanas 26 y 37 de embarazo; 21 recibieron una alimentación con leche artificial, 20 con leche materna enriquecida y 5 con leche materna. Se recogieron heces hasta el día 36 para analizar la composición de la microbiota intestinal y la presencia de ARG. Treinta lactantes recibieron un tratamiento con antibióticos: la recogida de heces se realizó aproximadamente dos semanas después de terminar el tratamiento para limitar los factores de confusión.

Para comparar los resultados con los datos extraídos de otras publicaciones, se analizó en paralelo un metaanálisis de 5 estudios que incluía a 696 neonatos con datos similares.

Los resultados indican que los recién nacidos que fueron alimentados con leche artificial presentaban una cantidad significativamente más alta de ARG que los recién nacidos que habían tomado leche materna enriquecida (x3,6; IC95% 1,61-8,9) o leche materna (x4,3; IC95% 1,61-11,56) ($p < 0,01$) (**Figura 1**). La abun-

▼ FIGURA 1

Efecto del tipo de alimentación en la cantidad de genes de resistencia a los antibióticos (ARG).

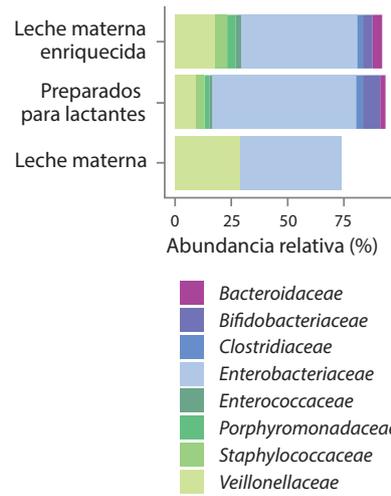


dancia de MGE aumentaba en proporción similar ($p < 0,05$). Las *Enterobacteriaceae*, de quienes se sabe que su genoma contiene más ARG móviles, eran más abundantes en los lactantes alimentados con leche preparada para lactantes ($p < 0,05$) (Figura 2) y tendían a estar inversamente correlacionadas con la edad gestacional ($p < 0,1$). La abundancia de ARG disminuía en los embarazos más largos ($x0,72$; IC95% 0,57-0,89) ($p < 0,001$). Numerosos ARG eran más abundantes en los lactantes alimentados con leche artificial, incluidos los genes que codifican las betalactamasas de amplio espectro presentes en *Klebsiella* ($p < 0,05$).

Se hallaron resultados similares en el metaanálisis: se observó un aumento relativo del 70% de los ARG en los recién nacidos alimentados con preparados para lactantes ($p = 0,013$). La mediana de los ARG era más elevada en estos recién nacidos alimentados con preparados para lactantes en todas las cohortes (Figura 3). Por último, el análisis de la microbiota intestinal reveló que las bacterias pertenecientes a las familias *Bifidobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae* y *Porphyromonadaceae* (que incluyen bacterias anaerobias estrictas) disminuyeron en los neonatos alimentados con preparados para lactantes; y al contrario, aumentaron las bacterias anaerobias facultativas que pertenecen a *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*

▼ FIGURA 2

Composición de la microbiota intestinal.



y *Enterococcaceae* ($p < 0,05$). Del mismo modo, varias especies potencialmente patógenas, que incluyen especies anaerobias facultativas como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, y una especie anaerobia estricta *Clostridioides difficile* aumentaron en los neonatos alimentados con preparados para lactantes ($p < 0,001$). El uso de preparados para lactantes favorece, pues, la proliferación de bacterias patógenas con ARG.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Estos resultados respaldan los beneficios de la lactancia materna. La alimentación de los recién nacidos prematuros con leche artificial se asocia a un aumento del 70% de los ARG en comparación con los que han sido alimentados con leche materna exclusivamente. El enriquecimiento de la leche materna provoca un menor aumento de estos ARG.



PUNTOS CLAVE

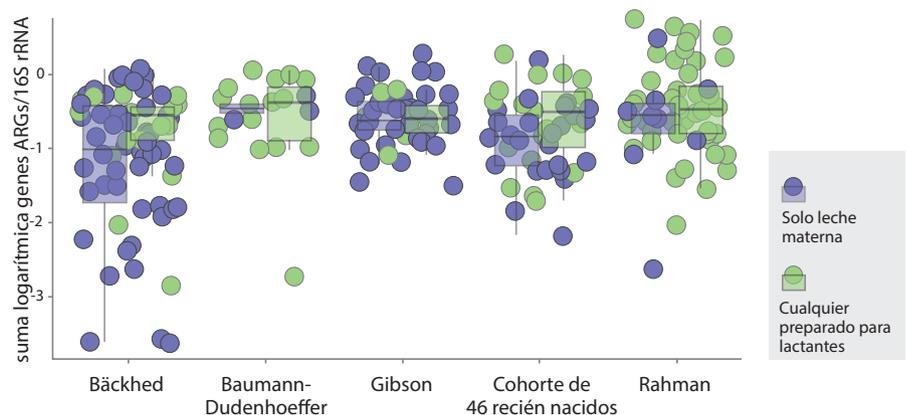
- El uso de preparados para lactantes se asocia a un aumento de los genes de resistencia a los antibióticos (ARG).
- Esta resistencia se transmite entre las bacterias a través de elementos genéticos móviles, con un predominio de *Enterobacteriaceae* en los lactantes alimentados con preparados.

CONCLUSIÓN

Además del uso adecuado de los antibióticos, es importante tener en cuenta el tipo de alimentación que reciben los recién nacidos prematuros, y priorizar la lactancia materna para evitar la proliferación de bacterias resistentes.

▼ FIGURA 3

Efecto del tipo de alimentación en la cantidad de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) a partir de cohortes de estudios publicados (medianas, cuantiles 25-75).



📄 Fuentes

1. Pärnänen KMM, Hultman J, Markkanen M, et al. Early-life formula feeding is associated with infant gut microbiota alterations and an increased antibiotic resistance load. *Am J Clin Nutr.* 2021 Oct 22:nqab353.



MICROBIOTA & COVID-19



Por la Prof. **Conceição Calhau**

Escola de Medicina NOVA, Universidad Nueva de Lisboa, Portugal



Por el Prof. **Pedro Pova**

Escola de Medicina NOVA, Nueva Universidad de Lisboa, Portugal; Unidad de Cuidados Intensivos Polivalentes, Hospital São Francisco Xavier, CHLO, Lisboa, Portugal; Centro de Epidemiología Clínica, OUH Odense, Hospital Universitario, Dinamarca

LA MICROBIOTA EN LA PANDEMIA DE LA COVID-19

Por primera vez, se ha señalado la diversidad de la microbiota intestinal como un biomarcador del pronóstico de la gravedad de la COVID-19. Esto significa que los cambios en la microbiota como biomarcadores fiables en el contexto de la COVID-19 son una pieza clave en el puzzle de la enfermedad, y subrayan la prioridad clínica de la prevención y la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas. En el 2020, el nuevo coronavirus afectó gravemente a determinados grupos de población, en concreto, a los mayores, así como a las personas con obesidad, hipertensión y diabetes [1]. Curiosamente, ciertas publicaciones han demostrado que la disbiosis es un factor común en todos estos pacientes [2, 3].

FIRMAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES CON COVID-19

Dado que la comunidad científica ha considerado a la microbiota intestinal un asunto candente por su influencia determinante en las funciones inmunitarias e inflamatorias del anfitrión, decidimos investigar si cambios en la composición de la microbiota intestinal se asociaban a una mayor gravedad clínica de la COVID-19 [4]. Se realizó un estudio multicéntrico transversal en 115 pacientes con COVID-19 clasificados según: 1) lugar de recuperación de la COVID-19: ambulatorio (aislamiento domiciliario), en planta o en UCI; y 2) escala de gravedad de COVID-19: asintomática, de leve a moderada o grave. Los pacientes más enfermos presentaron cambios profundos en la composición de la microbiota intestinal, comparados con los pacientes de intensidad leve a moderada en régimen ambulatorio o ingresados en planta (**Figura 1**). Estos cambios incluían: 1) una menor diversidad microbiana

intestinal general; 2) una menor abundancia de bacterias beneficiosas productoras de butirato como *Roseburia* y *Lachnospira*; 3) una menor proporción de Firmicutes/Bacteroidetes; 4) una mayor abundancia de Proteobacterias. Además, detectamos el virus en muestras fecales, hecho que debe tenerse en cuenta en las recomendaciones de salud pública [5, 6]. Las publicaciones de otros colegas han demostrado que una baja diversidad podría ser un biomarcador clínico que predijese un mayor riesgo de gravedad [7-9].

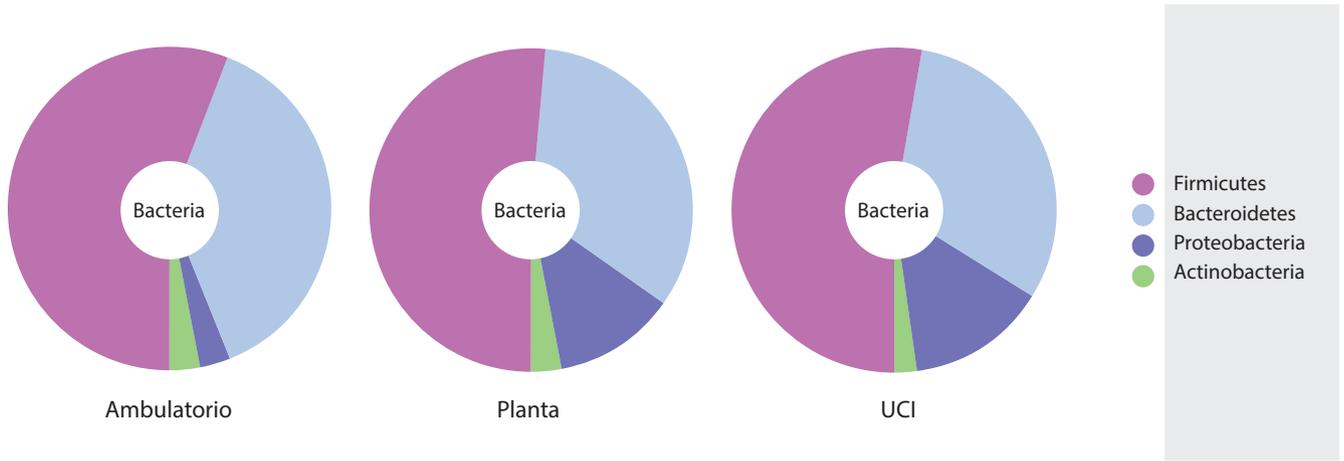
MICROBIOTA RESPIRATORIA EN PACIENTES GRAVES DE COVID-19

La opinión generalizada era que unos pulmones sanos eran estériles. Sin embargo, en la última década, la aplicación de técnicas de investigación de la microbiota ha demostrado fehacientemente que no es así. Los pulmones son colonizados por una carga bacteriana muy baja, en comparación con el intestino [10]. Las distintas



▼ FIGURA 1

Principales tipos bacterianos en muestras fecales de pacientes de COVID-19 según la ubicación de recuperación: ambulatorio, planta o UCI [4].



partes del aparato respiratorio (orofaringe, vías respiratorias, pulmones) presentan una diversidad y composiciones diferentes relacionadas con las fuentes de colonización, las tasas de colonización, las tasas de extinción y las distancias entre sí, según un modelo adaptado de isla, en el que la cavidad bucal es “tierra firme” [11]. Estudios recientes en pacientes graves de COVID-19 han demostrado una disbiosis de la microbiota de las vías respiratorias (analizada en muestras de LLBA) similar a la disbiosis observada durante infecciones del aparato respiratorio, como la neumonía [12, 13]. Además, *Acinetobacter* —un bacilo gramnegativo no fermentador frecuente en la neumonía asociada al respirador, que es la infección más grave adquirida en la UCI en pacientes some-

tidos a ventilación mecánica invasiva— era un género bacteriano que se encontró frecuentemente en tejidos pulmonares de pacientes fallecidos [14]. La presencia de algunos patógenos en el pulmón de pacientes fallecidos, así como en la cavidad bucal, está relacionada con la migración del modelo adaptado de isla. [15] Como resultado de la desregulación inmunitaria asociada a la COVID-19, numerosos estudios epidemiológicos han descubierto un mayor riesgo de infecciones adquiridas en el hospital, en concreto neumonía asociada al respirador, como observó nuestro equipo de investigación. En nuestro estudio descubrimos que los pacientes con COVID-19 presentaban el doble de riesgo de neumonía asociada al respirador comparados con pacientes sin COVID-19 [16].



CONCLUSIÓN

Los estudios sobre la microbiota y el Covid-19 pueden abrir perspectivas para el desarrollo de opciones terapéuticas (probióticos, prebióticos...) cuyo objetivo es corregir la disbiosis observada en pacientes graves de COVID-19. Se espera que estas terapias aumenten la diversidad bacteriana general, así como la abundancia de bacterias comensales, contribuyendo de esta manera a inhibir la proliferación de patógenos oportunistas. Estos estudios también podrían tener implicaciones en el diseño de vacunas efectivas contra la COVID-19, ya que un factor conocido por controlar la eficacia de la vacuna podría ser la microbiota intestinal.

Fuentes

- 1. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. *Mol Med Rep* 2020; 22: 9-19.
- 2. Finlay BB. Are noncommunicable diseases communicable? *Science* 2020; 367: 250-1.
- 3. Leocádio PCL, Oriá RB, Crespo-Lopez ME. Obesity: More Than an Inflammatory, an Infectious Disease? *Front Immunol* 2019; 10: 3092.
- 4. Moreira-Rosário A, Marques C, Pinheiro H, et al. Gut microbiota diversity and c-reactive protein are predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Front Microbiol* 2021; 12: 705020.
- 5. Guo M, Tao W, Flavell RA, et al. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 269-83.
- 6. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 434-5.
- 7. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2669-78.
- 8. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC-Y, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 698-706.
- 9. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 276-84.
- 10. Roux D, van Oort PM, Ricard JD, et al. Airway microbiome research: a modern perspective on surveillance cultures? *Ann Transl Med* 2017; 5: 445.
- 11. Whiteson KL, Bailey B, Bergkessel M, et al. The upper respiratory tract as a microbial source for pulmonary infections in cystic fibrosis. Parallels from island biogeography. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1309-15.
- 12. Shen Z, Xiao Y, Kang L, et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 713-20.
- 13. Yamamoto S, Saito M, Tamura A, et al. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2021; 16: e0253293.
- 14. Fan J, Xiang L, Gao Y, et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81: e64-7.
- 15. Battaglini D, Robba C, Fedele A, et al. The role of dysbiosis in critically ill patients with Covid-19 and acute respiratory distress syndrome. *Front Med* 2021; 8: 671714.
- 16. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoa P, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021; 47: 188-98.



DE VUELTA DEL CONGRESO

GASTRO
2021 PRAGUE
A Joint Meeting WGO/CSG
HYBRID CONGRESS



Por el Prof. Eamonn M M Quigley
Lynda K y David M Underwood Centro
de Trastornos Digestivos, Servicio de
Gastroenterología y Hepatología, Hospital
Metodista de Houston y Facultad de Medi-
cina Weill Cornell, Houston, Texas, EE. UU

TEMAS SOBRE EL MICROBIOMA EN EL CONGRESO GASTRO 2021



DICIEMBRE 2021

La celebración del WCOG 2020 se había previsto para finales de 2020 en Praga, la capital de la República Checa, pero hubo que posponerla debido a la pandemia de la COVID, y terminó celebrándose en formato híbrido del 9 al 11 de diciembre de 2021. Gracias a la diligencia y la capacidad de organización de todos los interesados, se desarrolló una excelente plataforma virtual que permitió la retransmisión a todo el mundo de simposios que trataron todas las facetas de la especialidad, charlas magistrales especiales, trabajos libres originales y pósteres. En estas sesiones, expertos de todo el mundo se unieron a profesores universitarios de la República Checa para abordar temas “candentes” y controvertidos por igual. Aquí nos centraremos en el microbioma intestinal.

En 2020, el tema del Día Mundial de la Salud Digestiva, patrocinado por la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO), fue “Microbioma intestinal: una perspectiva global”. Eamonn MM Quigley, en nombre de los numerosos colegas

que contribuyeron a este programa, hizo un resumen con una visión general del microbioma intestinal. Fueron definidos los factores que afectan al microbioma y conforman su desarrollo durante ese período decisivo y vulnerable que abarca desde el nacimiento hasta la primera infancia, y se hizo hincapié en el papel de la alimentación a lo largo de la vida de la persona. Aunque se ha sugerido una influencia del microbioma en varios

grados de la enfermedad, numerosos estudios han descrito una asociación, no una causalidad.

Una de las enfermedades en las que la función del microbioma ha generado mucha expectación es el síndrome del intestino irritable (SII). Mirjana Rajilic-Stojanovic exploró esta cuestión en detalle y señaló los factores que complican la interpretación de los estudios del microbioma



en el SII (por ejemplo, un tamaño reducido de la población del estudio, una heterogeneidad del fenotipo, diseños variables de los estudios) que, sin duda, contribuyen a la falta de una firma microbiana homogénea para el SII. Nos alertó sobre dos organismos que pueden ser de especial interés: *Methanobrevibacter smithii* y *Faecalibacterium prausnitzii*; el primero por su producción de metano y el segundo por la función que desempeña al señalar las células enterocromafines, lo que lleva a un aumento de la biosíntesis de serotonina, un neurotransmisor fundamental del sistema nervioso entérico y diana terapéutica de gran parte de la farmacología del SII.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

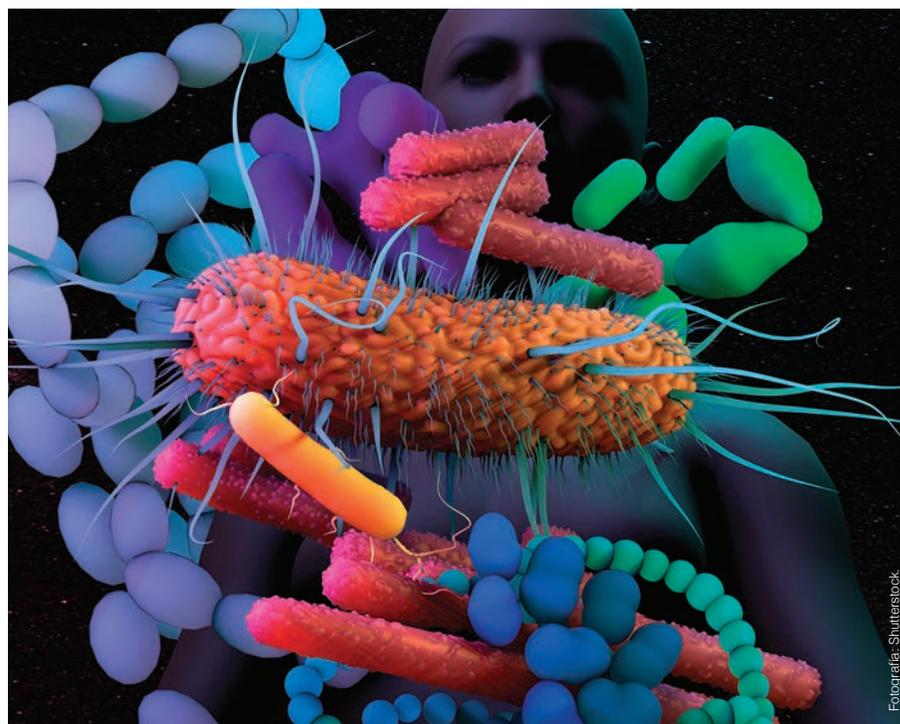
El microbioma presenta un enorme potencial terapéutico. Francisco Guarner actualizó las directrices de la WGO sobre los probióticos y Pavel Drastich abordó el fascinante tema del trasplante de microbiota fecal (TMF). Contrastó la eficacia del TMF en la enfermedad relacionada con *Clostridioides difficile* con datos mucho más variados de otros estados de enfermedades. De entre estas, la colitis ulcerosa es la que ofrece los mejores datos (aunque se siguen considerando solo de calidad moderada). Aquí, la interpretación de los resultados se ve obstaculizada por los mismos factores que confunden en tantos estudios del TMF: variabilidad en la selección de la población, en los criterios de valoración y en el protocolo del estudio. Esto incluye variables tan discutibles como el uso de heces frescas frente a congeladas, la vía de administración (nasoyeyunal, mediante enema, cápsula colonoscópica o cápsula ingerida), el número de tratamientos (único o múltiple) y el origen del material (de donante único o combinado de múltiples donantes). Lo más fascinante fue la visión que ofreció sobre el futuro del TMF, para el que predijo una evolución desde el TMF tal y como lo conocemos actualmente (es decir, muestras de heces enteras) pasando por el desarrollo de combinaciones o consorcios específicos de microbios (un ámbito de frenética actividad científica y comercial) hasta la elaboración de compuestos activos biológica y terapéuticamente a partir de microbios. Mirjana Rajilic-Stojanovic desarrolló tanto las promesas como las limitaciones del TMF en el SII. Aquí,

las variables de confusión aparecen claramente: un fenotipo muy heterogéneo con un amplio abanico de síntomas, de gravedad variable y que fluctúan con el tiempo; un entendimiento incompleto de la función del microbioma y, en el mejor de los casos, un concepto especulativo sobre cómo actúa el TMF. No es de extrañar que los resultados, hasta la fecha, sean tan variables.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN SOBRE LA MICROBIOTA

Francisco Guarner dirigió una de las sesiones inaugurales del programa sobre un tema que he reservado para el final: la situación actual de la investigación sobre la microbiota. Como de costumbre, fue una ponencia reflexiva, perspicaz y muy oportuna, dado el impacto de la epidemia de COVID-19 y la crisis mundial de resistencia a los antibióticos. ¿Necesitamos más recordatorios sobre la importancia de los microbios que conviven con nosotros en este planeta? Volvió al tema global ilustrando la implicación de una mala alimentación en el riesgo de mortalidad mundial, pero señaló hábilmente que esta misma alimentación no solo empobrece a los humanos, sino también a sus microbios y

en particular a los productores de butirato. Unos niveles bajos de diversidad microbiana intestinal se han relacionado con varias enfermedades, de entre las que destaca el asma infantil. De cara al futuro, subrayó que el enfoque taxonómico es inadecuado para estudiar el microbioma en estados de enfermedad e ilustró este argumento demostrando que en personas sanas la composición del microbioma intestinal es muy dinámica; ¡hasta el 90% de las cepas aparecen y desaparecen con el tiempo! Por ello, invitó a buscar un nuevo enfoque para la definición de los microbiomas normales frente a los anormales (o eubiosis frente a disbiosis, como algunos prefieren llamarlo) que se centre en la competencia funcional y la estabilidad ecológica (incorporando conceptos como la resistencia a los cambios estructurales de la comunidad a lo largo del tiempo y la resiliencia, la capacidad de volver rápidamente a la normalidad, por ejemplo, tras un tratamiento antibiótico). Son conceptos clave que reflejan el paso actual, de la simple recopilación de números, especies y cepas microbianas, a la descripción del potencial funcional mediante la metagenómica y la determinación de productos metabólicos a través de la metabolómica y la metatranscriptómica.



Fotografía: Shutterstock

Fuentes

Quigley EMM and Ghoshal UC, eds. WGO Handbook on Gut Microbiome. A global perspective. Milwaukee. World Gastroenterology Organization 2021. WGO Handbook on Gut Microbiome 2020. A Global Perspective • Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organization Global Guideline 2017 • Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. *Gastroenterology* 2020; 158: 1584-96. • Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 2021; 184: 4137-53.e14. • Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-76.



Fotografía: Shutterstock

REVISIÓN DE PRENSA

MICROBIOTA INTESTINAL

❖ LA MICROBIOTA INTESTINAL MODULA LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CP) es uno de los tumores malignos más habituales en los hombres. Dado que el crecimiento y el avance de los tumores dependen de los niveles de andrógenos, para tratar a pacientes con CP se utiliza un tratamiento de privación androgénica (TPA), castración química o quirúrgica. Sin embargo, algunos desarrollan un cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) que desemboca en una progresión tumoral, por lo que se están estudiando nuevas estrategias de tratamiento. Como hay estudios recientes que apuntan a la función de la microbiota tanto en la aparición del cáncer como en el éxito del tratamiento, los autores utilizaron modelos de ratones con CP y datos de pacientes para estudiar la función de la microbiota intestinal en la carcinogénesis del CP. Se observó un enriquecimiento de *Ruminococcus* spp. y de *Bacteroides acidifaciens* tras la aparición

del CPRC, pero la ablación de la microbiota intestinal ralentizó el crecimiento del tumor en ratones con CPRC. El trasplante de microbiota fecal (TMF) de ratones resistentes a la castración (RC) y la administración de *R. gnavus* condujeron a un aumento de los niveles de andrógenos circulantes, al crecimiento del CP y a la aparición de CPRC. El crecimiento del CP se controló con un TMF de individuos con PC sensibles a las hormonas y la administración de *Prevotella stercorea*. En los pacientes con CPRC se observó un enriquecimiento de los géneros *Ruminococcus* y *Bacteroides*, asociado a un mal desenlace, mientras que los pacientes con CP sensibles a las hormonas presentaban una mayor abundancia del género *Prevotella* asociado a un desenlace más favorable.

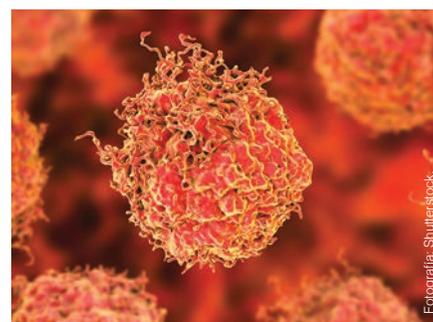
La microbiota intestinal comensal en pacientes sometidos a privación androgénica



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

ca y en ratones produce andrógenos que promueven la neoplasia del CP y la aparición de CPRC mediante la circulación general. La modulación de la microbiota intestinal podría teóricamente utilizarse como tratamiento complementario del CP.

✓ Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science* 2021 Oct 8;374(6564):216-224.



Fotografía: Shutterstock

❖ LA ASOCIACIÓN ENTRE LA DISBIOSIS INTESTINAL Y LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hace referencia a neumopatías (enfisema, bronquitis y asma) que se caracterizan por una disnea progresiva. Estudios recientes han descubierto cambios en la microbiota intestinal relacionados con la aparición de neumopatías. Aunque se considera primeramente una enfermedad respiratoria, la EPOC suele coincidir con enfermedades crónicas del tubo digestivo. En el estudio que nos ocupa, los autores se interesaron por el eje intestino-pulmón relacionado con la EPOC. Los análisis de heces revelaron que pacientes con EPOC grave tenían una menor abundancia de *Bacteroidetes* pero una mayor abundancia de *Firmicutes*. De entre las familias bacterianas, la abundancia de *Prevotellaceae* era superior en los casos de EPOC leve, mientras que la abundancia de *Bacteroidaceae* y *Fusobacteriaceae* era inferior en los casos de EPOC grave, en comparación con pacientes control sanos. Los niveles de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) eran significativamente más bajos en la EPOC grave. El trasplante de microbiota fecal (TMF) de pacientes con EPOC a ra-

tones provocó una reducción significativa del peso y una hipersecreción de moco en las vías respiratorias de los ratones. Se observó un deterioro acelerado de la función pulmonar en ratones con TMF durante una exposición al humo de biomasa. El estudio reveló que los pacientes con EPOC presentan una disbiosis de la microbiota intestinal con niveles reducidos de AGCC. Es posible que estos cambios estén relacionados con la inflamación de las vías respiratorias y la progresión de la EPOC.

Li N, Dai Z, Wang Z, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021 Oct 25;22(1):274.



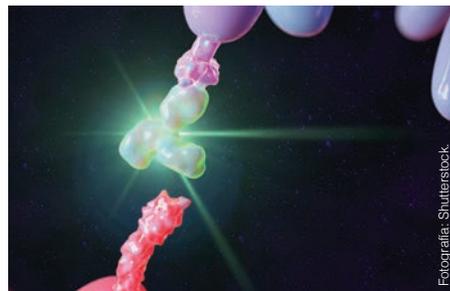
LA INFLUENCIA DE LAS COMEDICACIONES EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LOS INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO

Los inhibidores del punto de control inmunitario (IPCI) han mejorado notablemente el pronóstico de varios cánceres avanzados. Se ha demostrado que la microbiota intestinal puede modular la respuesta al tratamiento con IPCI, y que podría estar implicada en la patogénesis de reacciones adversas inmunomediadas (RAI). Aunque se sabe que los antibióticos empeoran el pronóstico de pacientes con cáncer tratados con IPCI, poco se conoce sobre el efecto en la microbiota de varios cotratamientos cuando se administran al inicio del tratamiento con IPCI. En el estudio que nos ocupa, los autores estudiaron el efecto de los medicamentos combinados suministrados 1 mes antes o después de la administración de IPCI en los resultados del tratamiento y la aparición de RAI.

El uso de antibióticos, glucocorticoides (dosis diaria > 10 mg), inhibidores de la bomba de protones, psicofármacos, morfina e insulina se asociaron a un periodo de supervivencia significativamente más corto y a una menor respuesta del tumor. Una terapia combinada de estos fármacos redujo la supervivencia más que la monoterapia. Estos medicamentos se asociaron además a una menor aparición de RAI. La coadministración de estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos, aspirina y antidiabéticos orales no influyó en la supervivencia de los pacientes.

El estudio que nos ocupa demostró que los cotratamientos influyen tanto en la respuesta como en los RAI del tratamiento con IPCI. Se puede intervenir en el efecto de los comedimentos mediante la microbiota u otros mecanismos inmunomoduladores. En la práctica clínica, se deberían evaluar minuciosamente los tratamientos combinados iniciales al planificar un tratamiento con IPCI. Siempre que sea posible, se deben evitar fármacos con efectos negativo en el tratamiento con IPCI.

Kostine M, Mauric E, Tison A, et al. Baseline co-medications may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse effects. *Eur J Cancer* 2021 Nov;157:474-484.



MICROBIOTA VAGINAL

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE LA MICROBIOTA VAGINAL PARA PREVENIR EL PARTO PREMATURO

La predicción del riesgo de parto prematuro mediante un método sencillo, rápido y barato es un reto para los obstetras, que aún no disponen de un método predictivo fiable para esta complicación clínica, la principal causa de muerte en niños menores de cinco años. Los factores de riesgo son bien conocidos: disbiosis vaginal asociada a inflamación local.

Un equipo de investigadores tuvo la idea de utilizar su método de análisis DESI-MS (Espectrometría de masas de ionización por desorción de electrospray), recientemente descrito, para identificar —en menos de 3 minutos y sin necesidad de preparar una muestra— los metabolitos presentes en la mucosa cervicovaginal. ¿Cuáles eran sus hipótesis? Que el me-

taboloma caracterizado con este método puede permitir predecir la composición de la microbiota vaginal y las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales, así como hacer un seguimiento de su evolución hacia estados asociados al riesgo de parto prematuro. Se utilizó el método DESI-MS para analizar más de 1000 muestras cervicovaginales de 365 mujeres embarazadas en dos grupos.

Entre los metabolitos detectados, 113 permitieron distinguir eficazmente dos tipos de microbiota: una reducida y otra dominada por lactobacilos, que son un marcador de buena salud vaginal.

El perfil metabólico obtenido con el método DESI-MS también predijo los niveles de varios marcadores inmunitarios (IL-1β,

IL-8, C3b/iC3b, IgG3, IgG2, MBL o lectina de unión a la manosa) medidos en un subgrupo de 319 mujeres. Se encontraron algunos de ellos (C3b, IL-1β, IgG2, IgG3) en niveles elevados en microbiomas vaginales con reducción de *Lactobacillus*, lo que indica la activación de una respuesta inmunitaria innata y adaptativa local.

En una última serie de pruebas, el perfil metabólico vaginal obtenido mediante el método DESI-MS no consiguió predecir de forma fiable el riesgo directo de parto prematuro. Sin embargo, los investigadores prevén posibles aplicaciones clínicas. El seguimiento de los metabolitos vaginales mediante DESI-MS podría ayudar a detectar cambios en la microbiota vaginal y en los marcadores inmunitarios locales asociados al parto prematuro.

Pruski P, Correia GDS, Lewis HV, et al. Direct on-swab metabolic profiling of vaginal microbiome host interactions during pregnancy and preterm birth. *Nat Commun*. 2021 Oct;12(1):5967.



Fotografía: Shutterstock

LA OPINIÓN DEL EXPERTO

EL #BLUEPOOP-CHALLENGE

¿Un método fiable para evaluar el tránsito intestinal?

Recientemente, ha aparecido un nuevo reto viral en las redes sociales como Twitter e Instagram: el #BluePoopChallenge. Este reto consiste en comer alimentos de color azul (en concreto, dos magdalenas hechas con un colorante alimentario azul cobalto) y registrar cuánto tiempo se tarda en ver las heces azules en el inodoro.

Se ha visto recientemente que este método es una forma sencilla y directa de medir el tiempo de tránsito intestinal. Significa cuánto tiempo tardan los alimentos en pasar por nuestro tracto gastrointestinal, desde la ingesta hasta la evacuación, y suele evaluarse para valorar la motilidad intestinal, que es un componente clave de la salud intestinal. En un estudio reciente [1] de Asnicar y sus colegas, publicado en la revista *Gut*, los autores evaluaron el método del colorante azul como marcador del tiempo de tránsito intestinal, y su asociación con marcadores de salud específicos (como la consistencia y frecuencia de las heces, la composición y función del microbioma intestinal y la salud cardiometabólica) en 863 individuos sanos.

En primer lugar, descubrieron que una consistencia más dura de las heces, medida con la escala de heces británica (British Stool Chart), se asocia a un tiempo de tránsito intestinal más largo (mediana de >5 días para el tipo 1), mientras que la

consistencia más blanda corresponde a un tiempo de tránsito intestinal más corto (mediana de 1 día para el tipo 6).

Además, también descubrieron que el tiempo de tránsito intestinal está asociado a varias características del microbioma intestinal. La diversidad alfa, que es un marcador de la salud microbiana, se correlacionó positivamente con el tiempo de tránsito intestinal. Un mayor tiempo de tránsito se asoció con taxones microbianos específicos, como *Akkermansia muciniphila* (una cepa beneficiosa con propiedades metabólicas favorables), *Bacteroides* spp. y *Alistipes* spp. En general, el tiempo de tránsito intestinal se asoció con las características del microbioma intestinal más que con la consistencia o la frecuencia de las heces.

Por último, un mayor tiempo de tránsito se asoció con la masa de grasa visceral, así como con las respuestas postprandiales de lípidos y glucosa (ambos factores de riesgo cardiovascular).

En conclusión, el método del colorante azul fue un marcador simple y barato del tiempo de tránsito intestinal, que se encontró asociado con marcadores de la salud humana, incluyendo la diversidad y composición del microbioma intestinal, y factores de riesgo cardiovascular específicos. Podría ser un método fiable para evaluar el tiempo de tránsito intestinal cuando sea necesario (por ejemplo, en pacientes con estreñimiento).



Por el Prof. Gianluca Ianiro
*Departamento de Gastroenterología,
Fondazione Policlinico Universitario
Agostino Gemelli-IRCCS, Università
Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia*

La forma en que se está difundiendo este procedimiento (expansión viral a través de las redes sociales) sugiere que muchos pacientes pedirán esta prueba a los médicos. Como para todos los exámenes solicitados por los propios pacientes, yo recomendaría primero una visita con un profesional de la salud con experiencia en enfermedades digestivas para evitar enfoques de tipo “hágaselo usted mismo”. Luego, si los médicos confirman la necesidad de una prueba de tiempo de tránsito intestinal, el método del tinte azul podría ser fiable y barato.

Se necesitan evaluaciones futuras que incluyan comparaciones con otros métodos de valoración del tránsito intestinal, para confirmar estos resultados y permitir un posicionamiento a gran escala de esta herramienta en el arsenal de diagnóstico de los trastornos gastrointestinales y nutricionales.

“ Como para todos los exámenes dirigidos por el paciente, yo recomendaría primero una visita con un profesional de la salud con experiencia en enfermedades digestivas para evitar los enfoques de tipo “hágaselo usted mismo” ”

Fuentes

1. Asnicar F, Leeming ER, Dimidi E, et al. Blue poo: impact of gut transit time on the gut microbiome using a novel marker. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1665-1674.

ACTUALIDADES

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

PREMIO HENRI BOULARD DE SALUD PÚBLICA 2021: Y LOS GANADORES SON...

¿Cuál es la diferencia entre un proyecto nigeriano que lucha contra la resistencia a los antimicrobianos gracias a un método anticonceptivo seguro y un programa tailandés que explora la alteración de los microbiomas de las aguas residuales durante la pandemia de COVID-19? ¡Ambos ganaron el Premio Henri Boulard de Salud Pública 2021! En Nigeria, Odeh Edith, una farmacéutica, creó un centro de salud reproductiva para estudiar métodos anticonceptivos seguros y los mitos que hay detrás del uso de Ampiclox Cápsulas, que se utiliza como anticonceptivo femenino en Nigeria. Este uso irracional de los antibióticos puede provocar disbiosis y

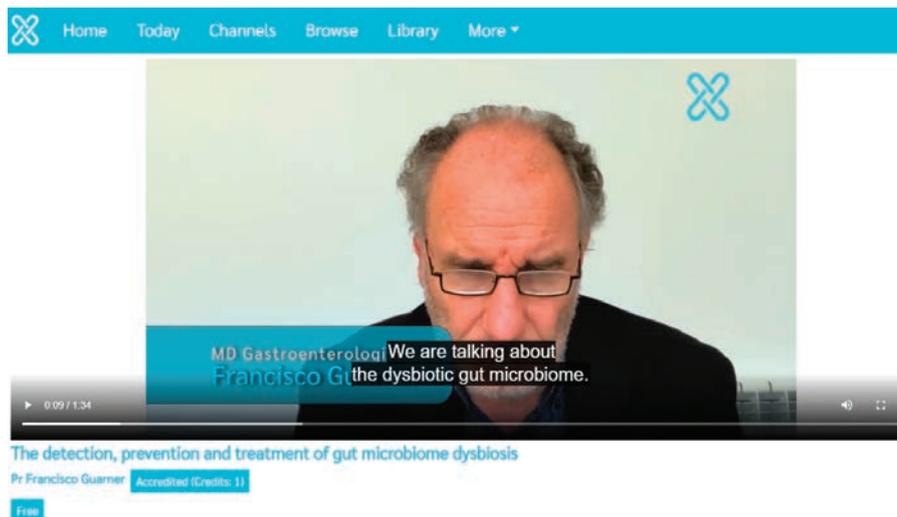
resistencia a los antimicrobianos (RAM), con un alto riesgo de infección y graves complicaciones. En Tailandia, el doctor Krit Pongpirul ha puesto en marcha un programa epidemiológico basado en aguas residuales que relaciona los perfiles de los microbiomas de virus, hongos y bacterias como herramientas de vigilancia epidemiológica para predecir la pandemia de COVID-19 en Tailandia. Ambos proyectos han sido premiados con 10 000 €. Las candidaturas para el Premio Henri Boulard 2022 están disponibles. <https://www.biocodexmicrobiotafoundation.com/henri-boulard-award/call-for-projects-2022>



BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

DISBIOSIS: UN NUEVO CURSO XPEER PARA DETECTARLA Y TRATARLA

El tercer curso Xpeer de formación médica continua ya está en línea... ¡y trata de la disbiosis!



Gracias al patrocinio sin restricciones de la aplicación Xpeer (Apple/Android) por parte del Instituto y dirigida por el profesor Francisco Guarner Aguilar (licenciado y doctor en Medicina, gastroenterólogo e investigador principal en el Instituto de Investigación Vall d'Hebron), la sesión lleva como título "Detección, prevención y tratamiento de la disbiosis del microbioma intestinal". Definición de la microbiota intestinal, consecuencias de las disfunciones y primeras pistas sobre cómo abordarlas... Esta sesión gratuita y certificadora es una ayuda perfecta para mejorar la práctica diaria. Regístrese para poder acceder: <https://web.xpeer.app/web/en/courses/200?channelId=11>.

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:****Dr. Vincent Trebossen***Servicio de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Hospital Robert-Debré, APHP, París, Francia***Dr. Pierre Ellul***Servicio de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Hospital Robert-Debré, APHP, Inmunología-Immunopatología-Immunoterapia, Hospital Pitié Salpêtrière, U959 INSERM, París, Francia***Dr. Alexis Mosca***Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Robert-Debré, APHP, París, Francia***Prof. Richard Delorme***Servicio de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Hospital Robert-Debré, APHP, Genética humana y funciones cognitivas, Instituto Pasteur, UMR3571 CNRS, Universidad de París, París, Francia***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. Conceição Calhau***Escuela de Medicina NOVA, Universidad Nueva de Lisboa, Portugal***Prof. Pedro Povo***Escuela de Medicina NOVA, Nueva Universidad de Lisboa, Portugal; Unidad de Cuidados Intensivos Polivalentes, Hospital São Francisco Xavier, CHLO, Lisboa, Portugal; Centro de Epidemiología Clínica, OUH Odense, Hospital Universitario, Dinamarca***De vuelta del congreso:****Prof. Eamonn M M Quigley***Lynda K y David M Underwood Centro de Trastornos Digestivos, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Metodista de Houston y Facultad de Medicina Weill Cornell, Houston, Texas, EE. UU***Revisión de prensa:****Prof. Markku Voutilainen***Facultad de medicina de la Universidad de Turku; gastroenterología, Hospital Universitario de Turku, Finlandia***La opinión del experto:****Prof. Gianluca Ianiro***Departamento de Gastroenterología, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia***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: Faecalibacterium prausnitzii bacteria, gettyimages*

ISSN : 2782-0548