

MICROBIOTA

16

BIOCODEX NEWSLETTER | SEPTIEMBRE 2022



ÍNDICE

❖4

SÍNTESIS

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ESTRÉS

❖8

ARTÍCULO COMENTADO

- ADULTO
- NIÑO

❖12

MICROBIOTA Y COVID-19

LA INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA BUCAL Y LA INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2

❖14

DE VUELTA DEL CONGRESO

LO MÁS DESTACADO DEL 54.º CONGRESO DE LA ESPGHAN

❖16

REVISIÓN DE PRENSA

❖18

LA OPINIÓN DEL EXPERTO

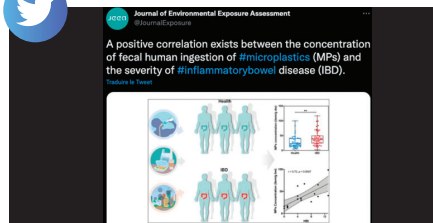
ASOCIACIÓN ENTRE LA EII Y UNA MAYOR CANTIDAD DE MICROPLÁSTICOS EN LAS HECES

❖19

ACTUALIDADES

- BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION
- BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

¿QUÉ PASÓ EN LAS REDES SOCIALES?



EIIC Y MICROPLÁSTICOS

Un estudio muestra que una alta concentración de microplásticos en las heces incrementa el riesgo de EIIC. ¿Indica esto una causalidad? La respuesta está en la p.18 con el Dr. Alberto Caminero.



JORNADA MUNDIAL DEL MICROBIOMA 2022

En junio, el tweet WMD 2022 del Instituto Biocodex de Microbiota fue el más compartido y comentado, con 4 k interacciones



ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LOS COMPORTAMIENTOS RELACIONADOS CON LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Por GMFH
17,1 k interacciones

EDITORIAL

Estimados lectores:



Dr Maxime Prost, MD
Director de asuntos médicos Francia



Marion Lenoir, PhD
Responsable de asuntos médicos internacionales

“SIGUEN AUMENTANDO LAS PRUEBAS QUE SUGIEREN QUE EL MICROBIOMA INTESTINAL ESTÁ ALTERADO EN TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ESTRÉS, LO QUE PONE DE RELIEVE UN PERFIL MICROBIANO INTESTINAL ESPECÍFICO ASOCIADO AL DESARROLLO DE DICHS TRASTORNOS.”

El eje intestino-cerebro. Si sois lectores habituales de la revista Microbiota, sabréis que la investigación está revelando poco a poco el sistema bidireccional de comunicación entre el microbioma intestinal y el cerebro. También habrás leído que esta comunicación intestino-cerebro es clave para entender mejor cómo la microbiota intestinal está asociada al desarrollo de algunas enfermedades. Utilicemos el ejemplo del síndrome del intestino irritable (SII). Aunque la fisiopatología del SII aún no se entiende del todo, se considera una comunicación bidireccional alterada entre el tracto digestivo y el sistema nervioso central (Síntesis, Microbiota 13). Existe otro ejemplo con trastornos complejos del neurodesarrollo: los trastornos del espectro autista (TEA). Una vez más, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes siguen siendo poco conocidos, pero algunos hallazgos relevantes sugieren fuertes interacciones entre la microbiota intestinal y el cerebro (Síntesis, Microbiota 15).

En este número, la Pr. Sian Joanna Hemmings describe otro ejemplo de esta crucial comunicación bidireccional. Revisa la literatura actual sobre el eje microbioma-intestino-cerebro, y cómo este sistema bidireccional de comunicación puede desempeñar un papel en la etiología de trastornos relacionados con el estrés como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), los trastornos de ansiedad y el trastorno depresivo mayor (TDM). Según el autor, “siguen aumentando las pruebas que sugieren que el microbioma intestinal está alterado en trastornos relacionados con el estrés, lo que permite delinear un perfil microbiano intestinal específico asociado al desarrollo de dichos trastornos. Este perfil microbiano intestinal específico puede facilitar la identificación de biomarcadores fiables del riesgo asociado a la enfermedad y predecir la predisposición a desarrollar estos trastornos.”

Comunicación del eje intestino-cerebro, pero también interacción y asociación, este tríptico es el hilo conductor de la revista Microbiota 16. Ya sea la asociación entre la EII y los microplásticos en las heces (por el Dr. Alberto Caminero) o la interacción entre la microbiota oral y el Covid-19 (por el Dr. Jay Patel), hay algo evidente: ¡todo está relacionado!

Disfrute de su lectura.



La Vanguardia
May 7 · 10:00
La periodista científica y colaboradora de La Vanguardia explica en su libro 'La ciencia de la microbiota lo importante que es la alimentación para que nuestras bacterias estén sanas. Descubre la entrevista completa' Más en Comer La Vanguardia
See Translation



MICROBIOTA INTESTINAL

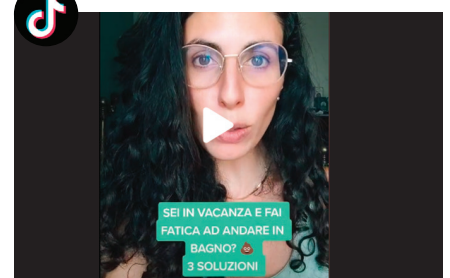
Por lavanguardia.com
4,4 k veces compartido



Gisela Cobo
@giselacobo
El 95% de la serotonina (hormona implicada en estados de ánimo), se produce en las células de la mucosa intestinal a partir de triptófano que ingerimos con los alimentos.
Y es la microbiota intestinal quien modula la producción de serotonina.
Traduce la Tweet
4:01 PM · 9 août 2022 · Twitter for iPhone
1 055 Retweets · 351 Tweets cités · 8 682 / aime

MICROBIOTA Y SEROTONINA

Por [Gisela Cobo](#)
9,7 k interacciones y 1 k veces compartido



CÓMO PREVENIR EL RESTREÑIMIENTO DURANTE LAS VACACIONES

Por [Dr. Roberta Costanzo](#)
6,2 k interacciones

SÍNTESIS

❖ LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ESTRÉS

Los trastornos relacionados con el estrés, como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), los trastornos de ansiedad y el trastorno depresivo mayor (TDM), son trastornos psiquiátricos comunes, cuya respuesta disfuncional al estrés constituye un mecanismo patogénico clave. Estos trastornos son muy complejos y debilitantes, y se asocian a una mayor mortalidad y morbilidad. Existen numerosas pruebas que implican la función de la microbiota intestinal en los trastornos psiquiátricos, incluidos los trastornos relacionados con el estrés. Definir un perfil microbiano intestinal específico asociado a la aparición de trastornos psiquiátricos puede facilitar la identificación de biomarcadores de riesgo fiables asociados a la enfermedad y predecir la predisposición para padecer dichos trastornos. Además, la microbiota intestinal puede manipularse con facilidad y, por tanto, puede ofrecer una opción de tratamiento sencilla y sostenible para aliviar los síntomas de los trastornos relacionados con el estrés. En este artículo se revisan los datos publicados actuales sobre el eje microbioma-intestino-cerebro y cómo este sistema bidireccional de comunicación puede desempeñar una función en la etiología del TEPT, TDM y de los trastornos de ansiedad.



Por la Prof. Sian M. J. Hemmings
Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Stellenbosch, Tygerberg, Sudáfrica

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ESTRÉS

Los trastornos psiquiátricos son trastornos crónicos y debilitantes que perjudican considerablemente el funcionamiento diario, y se encuentran entre las diez principales causas de enfermedad en todo el mundo [1]. La exposición a factores ambientales estresantes y traumáticos se asocia con una mayor incidencia del trastorno de estrés postraumático (TEPT), el trastorno depresivo mayor (TDM) y los trastornos de ansiedad [2, 3]. Estos trastornos relacionados con el estrés se asocian a un aumento de la mortalidad y a una menor esperanza de vida, tienen una alta morbilidad asociada y presentan una respuesta variable a la farmacoterapia de primera línea. No existen biomarcadores clínicamente aplicables para estos trastornos, lo que complica aún más su diagnóstico y

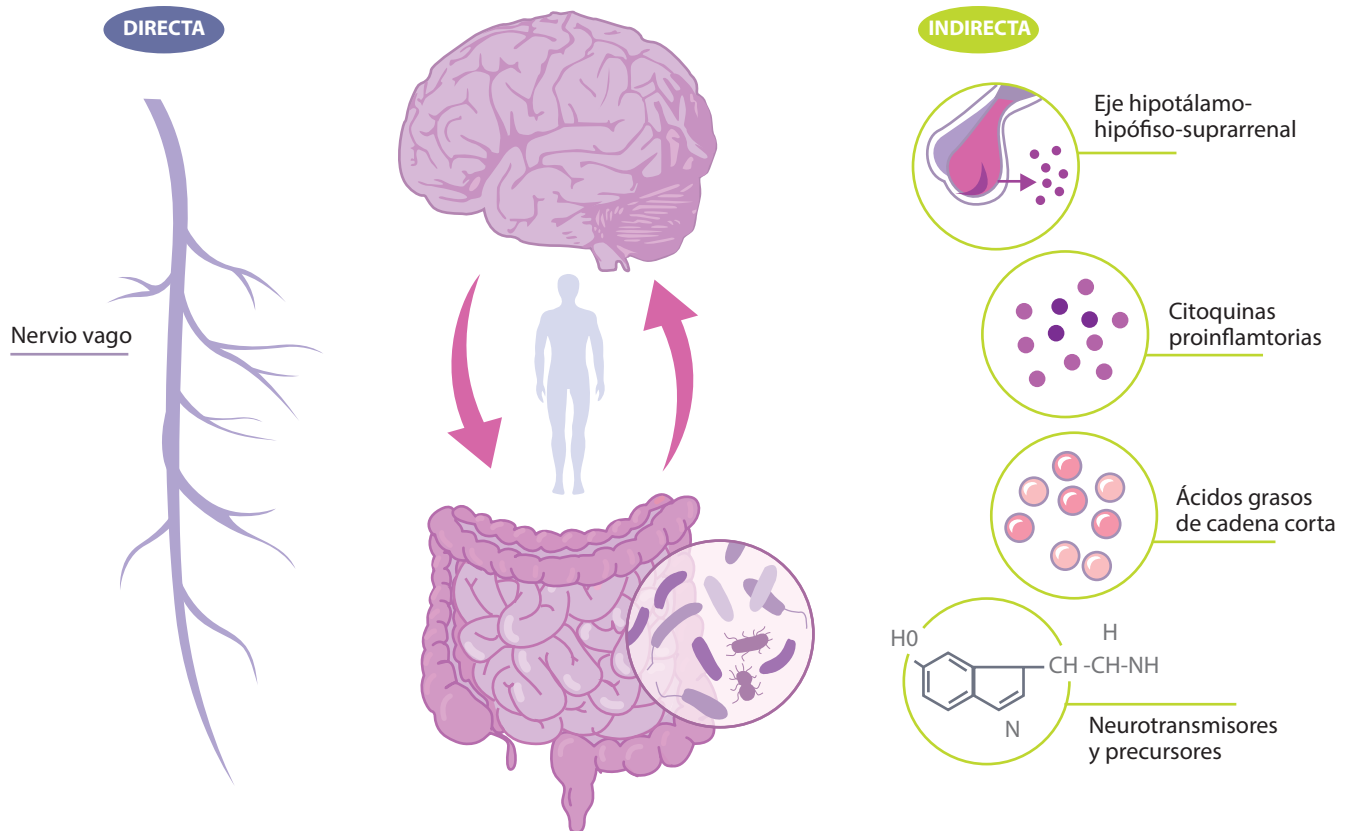
tratamiento. Para facilitar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y posibles intervenciones, es necesario que profundicemos en los mecanismos biológicos subyacentes a estos trastornos.

EL EJE MICROBIOMA-INTESTINO-CEREBRO (MIC)

“Microbiota” es el término que se refiere a los billones de microorganismos que viven con nosotros y en nosotros. El catálogo completo de estos microbios y sus genes conforma el microbioma humano. El microbioma intestinal, fundamental para mantener numerosos aspectos de nuestro funcionamiento fisiológico, es un sistema dinámico, en cuya composición influyen cantidad de factores, como la genética del anfitrión, la edad, la alimentación y el grupo étnico [4-6]. El eje microbioma-intestino-cerebro (MIC) es un complejo sistema

▼ FIGURA 1

Vías de comunicación directas e indirectas en el eje microbioma-intestino-cerebro. HHA, eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Eje HHA, citocinas proinflamatorias, ácidos grasos de cadena corta, neurotransmisores y sus precursores.



bidireccional de comunicación entre el microbioma intestinal, el intestino y el sistema nervioso central (SNC), facilitado por vías de comunicación directas e indirectas (Figura 1).

El nervio vago, el principal nervio parasimpático del sistema neurovegetativo, es una conexión directa entre el intestino y el cerebro, con aferentes y eferentes del nervio vago que facilitan la interacción recíproca entre el sistema nervioso intestinal y el cerebro. La comunicación indirecta dentro del eje MIC adopta numerosas formas. La microbiota produce varias moléculas derivadas del microbioma, como neurotransmisores y metabolitos, que intervienen en numerosas partes del cuerpo. Se ha observado que muchas de estas moléculas, incluida la serotonina (5-HT), regulan el comportamiento, la función cerebral y la salud. Hasta el 95 % de la 5-HT del cuerpo se produce en las células enterocromafines que recubren el intestino, y los metabolitos microbianos, como el indol, y los niveles de 5-HT del intestino influyen en los metabolitos microbianos como el indol, los ácidos biliares y los ácidos grasos de

cadena corta (AGCC). La 5-HT producida en el intestino no puede eludir la barrera hematoencefálica (BHE) y, por tanto, no puede afectar a los niveles de 5-HT en el cerebro. Sin embargo, estudios en animales han aportado pruebas que sugieren que los niveles del precursor de la 5-HT, el triptófano, modulados por ciertas bacterias intestinales, se asocian a la regulación de la neurotransmisión de la 5-HT en el cerebro [7].

Se ha observado que alteraciones en los AGCC, producto de la fermentación bacteriana de polisacáridos no digeribles por el anfitrión, están asociadas a la exposición al estrés crónico y a un comportamiento depresivo en estudios con animales. Los AGCC intervienen en una serie de funciones reguladoras, como la modulación de la actividad y la integridad intestinal y la activación de la microglía (células inmunitarias innatas del cerebro, que desempeñan un importante papel en la regulación de la supervivencia y las respuestas neuronales). Los AGCC son capaces de atravesar la BHE y, al hacerlo, pueden influir en la función cerebral.



Se ha descubierto que la administración generalizada de lipopolisacáridos (LPS), un componente principal de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, provoca ansiedad aguda y un aumento de los síntomas depresivos, así como déficits cognitivos, y se ha observado que un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias inducido por los LPS altera la actividad neuronal en las zonas límbicas del cerebro. Además, se ha descubierto que los LPS inducen un aumento de la producción de citocinas en el SNC, lo que pone en peligro la integridad de la BHE, y da lugar a un “cerebro permeable”.



A. muciniphila en una bacteria anaerobia gramnegativa que se encuentra principalmente en la mucosa intestinal y que desempeña un papel en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, además de en la regulación inmunitaria y metabólica.

Está bien demostrado que el microbioma intestinal desempeña un papel importante en el desarrollo tanto del sistema inmunitario periférico como del central, y cada vez hay más pruebas que sugieren que el aumento de la inflamación está asociado a los trastornos relacionados con el estrés. Un desequilibrio en la composición microbiana intestinal puede alterar la integridad del epitelio intestinal [8], aumentando la permeabilidad intestinal y facilitando la translocación bacteriana o de componentes bacterianos, de la barrera epitelial a la circulación sistémica. Esto favorece la inflamación de baja intensidad, que estimula el aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias. Las citocinas proinflamatorias pueden estimular el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHA) para que segregue cortisol, lo que puede aumentar todavía más la permeabilidad intestinal. De hecho, se ha descrito la existencia de una disfunción de la barrera intestinal y cerebral en los trastornos relacionados con el estrés.

INVESTIGACIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ESTRÉS: HALLAZGOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

Varias investigaciones preclínicas respaldan la idea de que la composición del microbioma intestinal está asociada a trastornos relacionados con el estrés. Las investigaciones con animales axénicos (estériles microbiológicamente), ha desempeñado un papel fundamental en nuestro entendimiento del eje MIC. En su investigación original, Sudo *et al.* [9] observaron una respuesta de estrés exagerada, puesta de manifiesto por el aumento de los niveles de corticosterona en ratones axénicos, en comparación con los ratones control, tras ser sometidos a un estrés agudo por restricción de movimiento. Esta exagerada respuesta del eje HHA al estrés se normalizó tras la monocolonización de los ratones axénicos con *Bifidobacterium infantum*. Los estudios también han mostrado que es posible transferir fenotipos

de comportamiento ansioso entre dos razas de ratón, mediante el trasplante de microbiota fecal (TMF) [10]. De la misma manera, numerosos estudios han informado sobre la aparición de comportamientos depresivos y ansiosos, y de la alteración de las vías neuroendocrinas e inmunitarias en roedores con una microbiota reducida tras un TMF de humanos diagnosticados con TDM, lo que sugiere una función causal de la microbiota intestinal en el comportamiento depresivo [11-13]. Estudios en animales han demostrado también que la exposición al estrés puede causar alteraciones duraderas en el microbioma intestinal: dos estudios recientes han señalado una reducción de la abundancia relativa de *Akkermansia muciniphila* en el microbioma intestinal de animales estresados a lo largo del tiempo, en comparación con animales control [14, 15]. Se ha descubierto que *A. muciniphila* y la membrana exterior de las bacterias (Amuc_1100) mejoran el comportamiento depresivo, y aumentan los niveles circulatorios de 5-HT.

Se han realizado comparativamente pocos estudios clínicos para determinar la asociación entre el microbioma intestinal y los trastornos relacionados con el estrés. Hasta el momento, los únicos datos publicados sobre el microbioma intestinal en el TEPT provienen de nuestro grupo de investigación [16], que descubrió un consorcio de cuatro géneros bacterianos que predecía el estado de TEPT con una precisión del 66,4 %. Además, se comprobó que el diagnóstico del TDM estaba asociado a un aumento de la abundancia relativa del filo *Bacteroidetes*. Otros estudios indican que los taxones bacterianos asociados tanto a la depresión como a los trastornos de ansiedad se caracterizan por una mayor abundancia relativa de taxones que producen un entorno proinflamatorio y

una menor abundancia de bacterias productoras de AGCC [17].

Sin embargo, este campo de investigación está todavía en ciernes, y se encuentra limitado actualmente por la falta de estandarización en el análisis del microbioma intestinal, desde la recogida de muestras hasta el proceso de análisis. En muchos casos, factores que pueden influir en los resultados, como la alimentación, el uso de medicamentos, el grupo étnico y la genética del anfitrión no se tuvieron en cuenta en los estudios revisados anteriormente. Además, la mayoría de los estudios realizados han tenido un diseño transversal, lo que limita nuestra capacidad para separar las causas de las consecuencias, y muy pocos han investigado los posibles mecanismos subyacentes a las asociaciones.

MODULACIÓN DEL EJE MIC: LOS PROBIÓTICOS

El microbioma intestinal es manejable y se puede modular, lo que hace especialmente atractiva la búsqueda de marcadores del microbioma intestinal asociados a trastornos relacionados con el estrés. Los *probióticos* se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en can-

tidades adecuadas, aportan un beneficio para la salud del anfitrión; los *psicobióticos* se refieren a probióticos que aportan un beneficio en la salud mental, la cognición y el comportamiento. Algunas publicaciones recientes han señalado efectos beneficiosos moderados de los psicobióticos en el alivio de síntomas depresivos y ansiosos tanto en cohortes sanas como en cohortes definidas clínicamente [18]. Sin embargo, es importante ser prudente a la hora de interpretar los resultados de los estudios actuales, ya que son variables en cuanto a la formulación y la dosificación de los probióticos, las características de la muestra (fenotipo clínico y gravedad de la depresión/ansiedad) y el tiempo de seguimiento. Además, aún no se ha investigado en profundidad el beneficio de los psicobióticos sobre la medicación antidepresiva ni las interacciones con ella, aunque algunos resultados interesantes de estudios preclínicos sugieren que ciertos probióticos, cuando se administran en un formato con varias cepas, tienen efectos antidepresivos similares, y a veces con mayor efecto, que los antidepresivos actuales de primera línea [19]. Estos psicobióticos, si se utilizan combinados con antidepresivos, pueden ser especialmente útiles en personas con depresión resistente al tratamiento.

CONCLUSIÓN

Siguen apareciendo hallazgos que sugieren que el microbioma intestinal se encuentra alterado en trastornos relacionados con el estrés, y aunque aún falta mucho trabajo por hacer en este campo, definir un perfil microbiano intestinal específico asociado a la aparición de trastornos psiquiátricos podría facilitar la identificación de biomarcadores fiables asociados al riesgo de enfermedad y predecir la predisposición para padecer dichos trastornos. El microbioma intestinal puede manipularse fácilmente, por lo que podría ofrecer una opción de tratamiento sencilla y sostenible para aliviar los síntomas del TEPT, el TDM y los trastornos de ansiedad.



Fotografía: Shutterstock.

Fuentes

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 137–50.
2. van Praag HM. Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 891–907.
3. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 169–91.
4. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691–6.
5. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 2014; 5: 3564.
6. Ayeni FA, Biagi E, Rampelli S, et al. Infant and Adult Gut Microbiome and Metabolome in Rural Bassa and Urban Settlers from Nigeria. *Cell Rep* 2018; 23: 3056–67.
7. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry* 2013; 18: 666–73.
8. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179–88.
9. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263–75.
10. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599–609.
11. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatry Res* 2016; 82: 109–18.
12. Liu S, Guo R, Liu F, Yuan Q, Yu Y, Ren F. Gut microbiota regulates depression-like behavior in rats through the neuroendocrine-immune-mitochondrial pathway. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 859–69.
13. Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 786–96.
14. Hoke A, Chakraborty N, Gautam A, Hammamieh R, Jett M. Acute and delayed effects of stress eliciting post-traumatic stress-like disorder differentially alters fecal microbiota composition in a male mouse model. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 810815.
15. Pascual Cuadrado D, Todorov H, Lerner R, et al. Long-term molecular differences between resilient and susceptible mice after a single traumatic exposure. *Br J Pharmacol* 2022; 179: 4161–80.
16. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Fox C, et al. Exploring the relationship between the gut microbiome and mental health outcomes in a posttraumatic stress disorder cohort relative to trauma-exposed controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 56: 24–38.
17. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2021;83: 101943.
18. Allli SR, Gorbovskaya I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *Int J Mol Sciences* 2022; 23: 4494.
19. Ra Y, Eu P, Ev V, Mv O, Mv M, Gi K, et al. A Multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2020; 12: 973–9.

ARTÍCULO COMENTADO ADULTO

EFECTO INMUNORREGULADOR DEPENDIENTE DE LA CEPA DE HONGO EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES CRÓNICAS

Comentario sobre el artículo de Li XV et al. Nature 2022 [1]

La microbiota fúngica (micobiota) forma parte de la compleja comunidad microbiota que coloniza el tracto gastrointestinal de los mamíferos y desempeña una importante función en la regulación inmunitaria. Aunque se han relacionado alteraciones en la micobiota con diferentes enfermedades, como las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIIC), actualmente se desconoce si las especies de hongos identificadas por secuenciación representan organismos vivos y si los hongos específicos influyen en la aparición de las EIIIC. Los autores han desarrollado una plataforma traslacional para el análisis funcional de la micobiota. Mediante la combinación de la secuenciación de alta resolución de la micobiota, la culturomica y la genómica fúngicas, un sistema de edición de cepas fúngicas basado en CRISPR-Cas9, prueba de inmunorreactividad funcional *in vitro* y modelos *in vivo*, esta plataforma permite examinar las interacciones huésped-hongo en el intestino humano. Hemos observado una rica diversidad genética de cepas oportunistas de *Candida albicans* que dominan la mucosa colónica de pacientes con EIIIC. Entre estas muestras, las cepas con una gran capacidad para dañar las células inmunitarias (cepas HD) reflejan las características de la enfermedad de pacientes con colitis ulcerosa y empeoran la inflamación intestinal *in vivo* a través de mecanismos dependientes de la IL-1 β . La respuesta inflamatoria y antifúngica de los linfocitos T auxiliares productores de interleucina-17A (linfocitos T H17) inducida por cepas de EH en el intestino dependía de la candidalísina, una toxina peptídica secretada por *C. albicans*, durante la transición de un estado comensal benigno a un estado de patobionte. Estos resultados revelan la especificidad de cepa en las interacciones anfitrión-hongo en el intestino humano y apuntan a nuevos objetivos diagnósticos y terapéuticos para las EIIIC.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

Existen estudios basados en una secuenciación profunda de la micobiota intestinal en varias cohortes de enfermedades que aportan pruebas consistentes de que la “disbiosis fúngica” es una característica de

las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (EIIIC) [2], cuyas formas más comunes son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), que afectan a millones de personas en todo el mundo. Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), dirigidos contra el manano de la pared de los hongos, definen



Por el Prof. Harry Sokol

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

los subtipos de EIIIC, ya que su presencia en el suero sanguíneo se asocia a la EC pero no a la CU, lo que establece una conexión adicional entre los hongos y las EIIIC. *Candida* es el género fúngico más prevalente, y su presencia aumenta sistemáticamente en numerosas cohortes de pacientes con EIIIC analizadas mediante la secuenciación de la microbiota fecal [2]. En concreto, *C. albicans* en el intestino produce un conjunto de anticuerpos antifúngicos y actúa como un inmunógeno para los ASCA. Los macrófagos que residen en el intestino detectan las especies de *Candida* asociadas a la mucosa intestinal y, por lo tanto, tienen la capacidad de inducir una inmunidad protectora o de desencadenar una inflamación en función del contexto, de forma experimental [3]. A pesar de estas pruebas, por el momento se desconoce si los hongos detectados gracias a las tecnologías de secuenciación en la mucosa intestinal humana desempeñan una función clave en la orientación de la inmunidad de la mucosa o en la evolución de la enfermedad inflamatoria en cada paciente. Se ha observado en numerosas ocasiones una falta de asociación entre los cambios en la composición de la microbiota y la gravedad de la enfermedad en cohortes de pacientes con EIIIC, a pesar de un aumento constante de las especies de *Candida*. Esto ha llevado a los autores a plantear la hipótesis de que la diversidad funcional de las cepas de *Candida* determina la relación anfitrión-hongo en la mucosa intestinal humana y tiene un efecto sobre la inflamación intestinal.



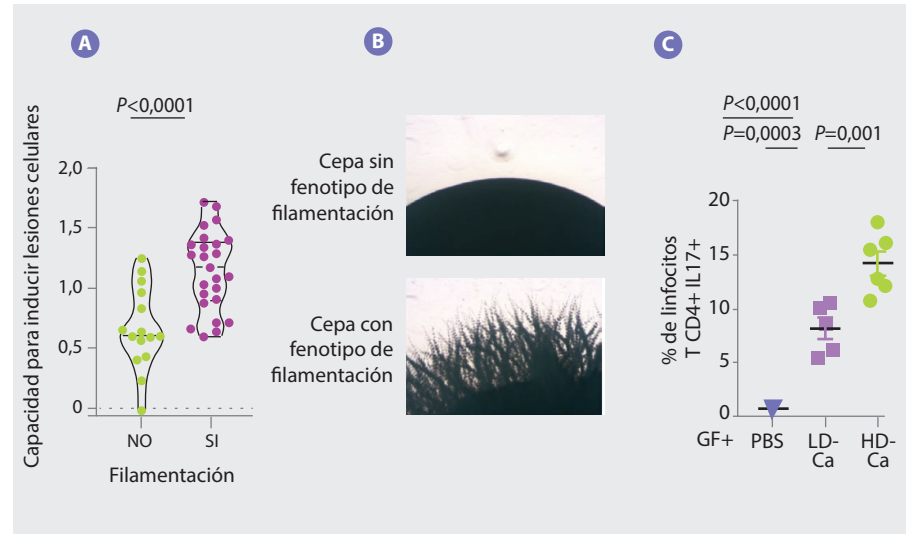
PUNTOS CLAVE

- La microbiota está alterada en pacientes con EIIC y *Candida albicans* tiene efectos proinflamatorios
- Los efectos proinflamatorios de *C. albicans* varían de una cepa a otra, y están asociados a la capacidad de inducir lesiones celulares en los macrófagos y en los filamentos
- Los efectos proinflamatorios de estas cepas de *C. albicans* están causados por la producción de candidalislina y una inducción de la producción de IL-1 β
- *C. albicans*, la candidalislina y la IL-1 β son posibles objetivos terapéuticos en la CU

FIGURA 1

Las capacidades proinflamatorias de *C. albicans* son variables de una cepa a otra.

- A.** Las cepas con fenotipo de filamentación inducen lesiones celulares a los macrófagos
B. Cepa sin y con fenotipo de filamentación
C. Los ratones monocolonizados por *C. albicans* con una elevada capacidad de filamentación inducen una respuesta Th17 en el colon



CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

En concordancia con muchos otros estudios, los autores observaron, en primer lugar, que la microbiota de pacientes con CU era más rica en *Candida albicans* y, por el contrario, más pobre en *Saccharomyces*. En una situación de alteración de la respuesta inmunitaria causada por un tratamiento con corticosteroides, *C. albicans* empeora la gravedad de la colitis en ratones. En segundo lugar, los autores aislaron varias cepas de *C. albicans* a partir de la microbiota de personas sanas y de pacientes con CU y observaron una gran heterogeneidad en cuanto a la capacidad proinflamatoria. En concreto, la capacidad de infligir daños celulares a los macrófagos, que constituyen una línea clave de defensa contra los hongos, es variable de una cepa a otra. Las cepas capaces de infligir daño celular a los macrófagos presentan una mayor tendencia a tener filamentos y tienen efectos proinflamatorios *in vivo* al inducir una respuesta Th17 (Figura 1). Entonces, los autores demostraron que gran parte de estos efectos proinflamatorios estaban favorecidos por la secreción de

una toxina, la candidalislina, y la inducción de la producción de IL-1 β . Los análisis posteriores revelaron una notable correlación entre la capacidad proinflamatoria de las cepas aisladas de pacientes con CU y la actividad inflamatoria de la enfermedad. En cambio, no había correlación entre el nivel de inflamación intestinal y la abundancia general de *Candida albicans* en los pacientes. Estos resultados explican por qué la composición de la microbiota se correlaciona mal con las características de las patologías humanas y sugieren que las capacidades funcionales (en este caso, las proinflamatorias) podrían explicar mejor la contribución de la microbiota en estas patologías.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio demuestra que, además del análisis de la composición de la microbiota, especialmente mediante secuenciación, es necesario un análisis funcional para comprender su contribución a la patología y, en particular, a las EIIC. Si se confirma el papel de las cepas proinflamatorias de *C. albicans*, la candidalislina y la IL-1 β en la CU, es plausible que uno de estos elemen-

tos se convierta en una diana terapéutica, sobre todo porque ya hay varias moléculas disponibles para antagonizar la vía de la IL-1 β .

CONCLUSIÓN

Este estudio sugiere que la candidalislina es un determinante clave del efecto proinflamatorio de *C. albicans* en el intestino, y que las cepas con alta capacidad proinflamatoria actúan a través de mecanismos dependientes de la IL-1 β . Es posible que los pacientes portadores de cepas con una gran capacidad proinflamatoria representen una población objetivo de un tratamiento de bloqueo de la IL-1 β y/o de *C. albicans*.

Fuentes

- 1. Li XV, Leonardi I, Putzel GG, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. *Nature* 2022 ; 603 : 672-8. • 2. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017 ; 66 : 1039-48. • 3. Doron I, Leonardi I, Li XV, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies. *Cell* 2021 ; 184 : 1017-1031.e14.

ARTÍCULO COMENTADO

NIÑO

LA INTEGRACIÓN DE *BACTEROIDOTA* Y *LACHNOSPIRACEAE* EN LA MICROBIOTA INTESTINAL EN MOMENTOS CLAVE DEL INICIO DE LA VIDA ESTÁ RELACIONADA CON EL DESARROLLO NEUROLÓGICO DEL LACTANT

Comentario del artículo original de Oliphant K et al. [1]



Por el Prof. Emmanuel Mas

Gastroenterología y nutrición,
Hospital de Niños, Toulouse, Francia

La microbiota intestinal desempeña una función crucial en el desarrollo del anfitrión desde los primeros meses de vida y repercute en el funcionamiento del cerebro. El presente estudio analizó la asociación entre la sucesión de la microbiota intestinal desde la primera semana de vida y el crecimiento del perímetro cefálico (HCG). En una cohorte de neonatos prematuros se recogieron muestras fecales cada semana para evaluar la composición de la microbiota intestinal, junto con datos clínicos y mediciones del perímetro cefálico. Los neonatos prematuros que presentaban trayectorias subóptimas de HCG tenían una disminución de la abundancia/prevalencia de *Bacteroidota* y *Lachnospiraceae*, independientemente de la morbilidad y de la restricción calórica. Este artículo muestra que su integración en la microbiota intestinal debe hacerse de forma temprana para un neurodesarrollo óptimo.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

Los trastornos del desarrollo neurológico son frecuentes en los niños pequeños, y afectan hasta al 8,4 % de los menores de 5 años en el mundo. El crecimiento del perímetro cefálico (HCG) es un marcador que se correlaciona con un desarrollo neurológico precoz.

Es importante investigar los factores ambientales que se podrían modificar para reducir los trastornos del desarrollo neurológico. Los estudios de intervención sobre nutrición no han aportado resultados significativos sobre el neurodesarrollo (por ejemplo, el beneficio de la lactancia materna). Los autores se han interesado por la microbiota intestinal (MI) porque su establecimiento durante los primeros meses de vida, al igual que el consumo de anti-

bióticos durante el primer año, se asocian a distintas patologías, como los trastornos del neurodesarrollo más adelante en la infancia, en concreto los trastornos por déficit de atención con hiperactividad y el trastorno del espectro autista.

El objetivo del estudio era investigar si las características de la MI precoz se asociaban a una trayectoria subóptima de HGT (SHCGT).

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

Se incluyeron neonatos nacidos con <37 semanas de edad gestacional (servicio de neonatología de Chicago) entre enero de 2010 y diciembre de 2018. La trayectoria de HCG era la diferencia en la puntuación estándar del perímetro cefálico

medido a las 36 semanas de amenorrea (SA) y al nacimiento; los intervalos de 0,5 de la puntuación estándar definían los grupos con una trayectoria HCG apropiada (AHCGT) o alterada (SHCGT, mínima, moderada y grave).

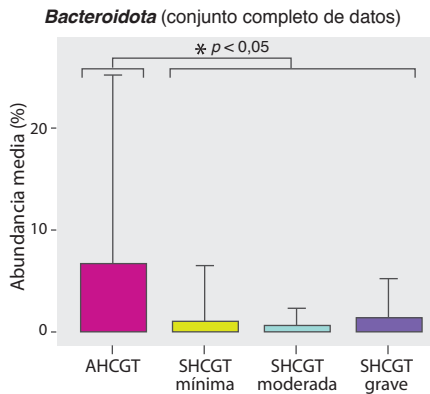
La diversidad β de la MI era significativamente diferente entre los lactantes del grupo SHCGT y del AHCGT, al igual que el cambio en la abundancia de taxones en las heces en la semana 30 de amenorrea. En los grupos SHCGT, el descenso de >0,5 de la puntuación estándar de HCG se produjo entre las semanas 31 y 36 de amenorrea. Esto sugiere que una MI "inmadura" precede a la SHCGT.

Los lactantes SHCGT presentaban una abundancia significativamente menor de *Bacteroidota* ($p = 0,0009$) (**Figura 1**) y *Lachnospiraceae* ($p = 0,009$), entre las semanas 31 y 36 de amenorrea, lo que podría acarrear una menor capacidad de utilización de los carbohidratos por parte de estos taxones. La prevalencia de familias de *Ruminococcaceae* ($p = 0,007$) se atribuía a la especie *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0,004$), con un 48 % en el grupo AHCGT frente a un 8 % del grupo SHCGT. Se produjo un aumento de Firmicutes en el grupo SHCGT entre las semanas 24 a 30 de amenorrea ($p = 0,009$) pero no hubo diferencias en los subtaxones.

El análisis de los parámetros clínicos demostró que los cambios de HCG no se debían a la restricción calórica. Los niños de los grupos SHCGT presentaban más morbilidades que los del

▼ FIGURA 1

Diferencia en la abundancia de *Bacteroidota* en función de las trayectorias de crecimiento del perímetro cefálico.



AHCCT: enterocolitis ulcerosa necrosante ($p = 0,0006$), lesiones neurológicas graves ($p = 0,01$), sepsis ($p = 0,03$). Sin embargo, los métodos de análisis estadístico utilizados, como los árboles de decisión, con permutaciones, han demostrado que los factores más importantes asociados a las trayectorias HCG correspondían más con las características de la MI y no tanto con las morbilidades asociadas, tanto en las semanas 24 a 30 como en las semanas 31 a 36 de amenorrea (Figura 2). En los lactantes sin morbilidades graves, las diferencias de *Bacteroidota* y *Lachnospiraceae* seguían estando presentes, pero la abundancia de *Actinobacteriota* era significativamente mayor en los grupos AHCCT y con SHCGT mínima que en los grupos con SHCGT moderada y grave.

El tipo de parto repercute más en las trayectorias de la HCG que los factores que influyen en la MI, como la nutrición enteral y los tratamientos con antibióticos. Esto se relaciona con la transmisión de la MI en el momento del parto, ya que la abundancia de *Bacteroidota* es mayor en lactantes que nacen por parto vaginal que en nacidos por cesárea. De hecho, entre los nacidos por parto vaginal, los que tenían una SHCGT presentaban una disminución de la abundancia de taxones anteriormente descritos como relacionados con las trayectorias de HCG, en comparación con AHCCT. Además, el tipo de parto es un factor importante, ya que todos los lactantes del grupo SHCGT nacidos por vía vaginal lo hicieron antes de las 27 semanas de edad gestacional, mientras que solo el 17 % de los del grupo AHCCT nacidos por vía vaginal lo hicieron antes de las 27 semanas de edad gestacional.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Por todo ello, es posible que la SHCGT comience con una reducción de la abundancia de *Bacteroidota* y *Lachnospiraceae*, para después empeorar con la reducción de *Actinobacteriota*.

El nacimiento por parto vaginal permite una transmisión por vía vertical de *Bacteroidota*.

Sin embargo, hay que prestar atención a los neonatos nacidos antes de las 27 sema-

nas de edad gestacional, porque parece que incluso los nacidos por parto vaginal presentan un mayor riesgo de SHCGT.

Es posible que estudios destinados a optimizar la MI desde los primeros días de vida en neonatos muy prematuros permitan confirmar y aclarar estos resultados.



PUNTO CLAVE

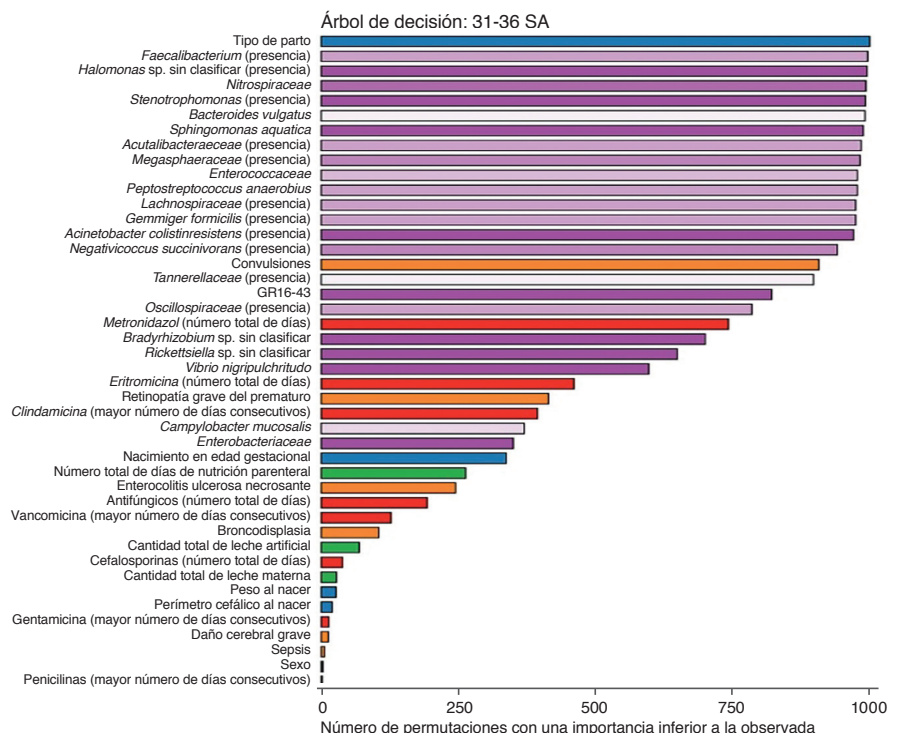
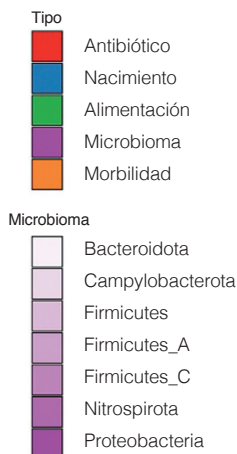
- Es posible que la colonización temprana del intestino de neonatos prematuros por *Bacteroidota* y *Lachnospiraceae* mejore el desarrollo neurológico a través de ciertas rutas metabólicas (como las de los carbohidratos y aminoácidos)

CONCLUSIÓN

La microbiota intestinal es un factor importante que influye en la trayectoria de crecimiento del perímetro cefálico. Es posible que el establecimiento precoz de ciertas bacterias (*Bacteroidota* y *Lachnospiraceae*), favorecido por un parto vaginal, reduzca los trastornos del neurodesarrollo.

▼ FIGURA 2

Influencia de la microbiota fecal y de factores clínicos en el crecimiento del perímetro cefálico entre las semanas 31 y 36 de amenorrea.



Fuente

1. Oliphant K, Ali M, D'Souza M, et al. *Bacteroidota* and *Lachnospiraceae* integration into the gut microbiome at key time points in early life are linked to infant neurodevelopment. *Gut Microbes* 2021; 13: 1997560.



MICROBIOTA & COVID-19

❖ LA INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA BUCAL Y LA INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2

La boca alberga una carga bacteriana alta y diversa integrada en matrices extracelulares. Una higiene bucal deficiente favorece las modificaciones disbióticas en estos biofilms polimicrobianos, lo que fomenta la colonización y proliferación de especies bacterianas cada vez más patógenas. Aunque es bien sabido que la microbiota repercute sobre la inflamación, varios estudios recientes sugieren que la disbiosis de la microbiota bucal podría estar relacionada con la gravedad y la duración de los síntomas de la COVID-19. En estos pacientes, el mantenimiento o la mejora de los hábitos de higiene bucal podría mejorar pronóstico clínico.

LA HISTORIA DE UNA ASOCIACIÓN PERNICIOSA

Actualmente se sabe que las infecciones víricas desencadenan coinfecciones bacterianas. La mayoría de muertes de la pandemia de gripe de 1918 fueron directamente atribuibles a neumonías bacterianas secundarias [1]. Además, los graves desenlaces clínicos durante la pandemia de gripe H1N1 de 2009 se asociaron a coinfecciones bacterianas [2]. La copatogénesis vírica-bacteriana durante los brotes epidémicos de enfermedades infecciosas es un reto que puede complicar significativamente la respuesta global, retrasar la recuperación y acelerar la resistencia a los antimicrobianos. Afortunadamente, los resultados de un estudio multicéntrico con una muestra de casi 50 000 pacientes revelaron que se habían registrado pocas infecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con COVID-19

[3]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el diagnóstico de coinfecciones es complejo, ya que los organismos pueden presentarse antes de la infección vírica, como parte de una infección crónica subyacente, o contraerse en el hospital [4].

LA MICROBIOTA BUCAL: DE LA EUBIOSIS A LA DISBIOSIS

La cavidad bucal y las vías altas respiratorias albergan una carga bacteriana elevada y muy diversa. Cuando hay un buen estado de salud, el microbioma bucal mantiene una relación armoniosa y bien ajustada, pero pequeños cambios en las rutinas pueden desencadenar importantes cambios ecológicos de esta simbiosis. Una mala higiene bucal puede convertir el entorno en patógeno, haciendo que el microbioma pase a un estado de disbiosis, en el que se favorecen las condiciones para las enfermedades [5, 6].



Por el Dr. Jay Patel

Instituto Usher de Ciencias de la Salud de Poblaciones e Informática, Universidad de Edimburgo, Reino Unido

En la enfermedad periodontal —la inflamación crónica de las encías— actúan como mediadores principales los componentes inflamatorios del biofilm que alteran la arquitectura de los tejidos gingivales y provocan la aparición de microúlceras. Estas permiten una comunicación entre la cavidad oral y la sangre, lo que hace que actividades habituales (como masticar, pasarse el hilo dental y cepillarse los dientes) provoquen una bacteriemia. Las bacterias bucales y los mediadores inflamatorios se diseminan profusamente a través de la sangre y llegan a los sistemas de los órganos vitales. Las pruebas muestran que una exposición a la bacteriemia puede ser significativamente perjudicial y contribuir a una inflamación sistémica de baja intensidad que acelere las condiciones inflamatorias [5]. Es más, se sabe que la periodontitis es un factor agravante de la incidencia de la diabetes de tipo II y que la disbiosis de la microbiota bucal interviene tanto en los trastornos periodontales como en los metabólicos (enfermedades cardiovasculares, dislipidemia...) [7].

¿EXISTE UNA RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE LA COVID-19 Y LA DISBIOSIS BUCAL?

La investigación sobre esta asociación es limitada, pero los pocos estudios que existen apuntan a conexiones interesantes. Un estudio transversal con doble ciego de

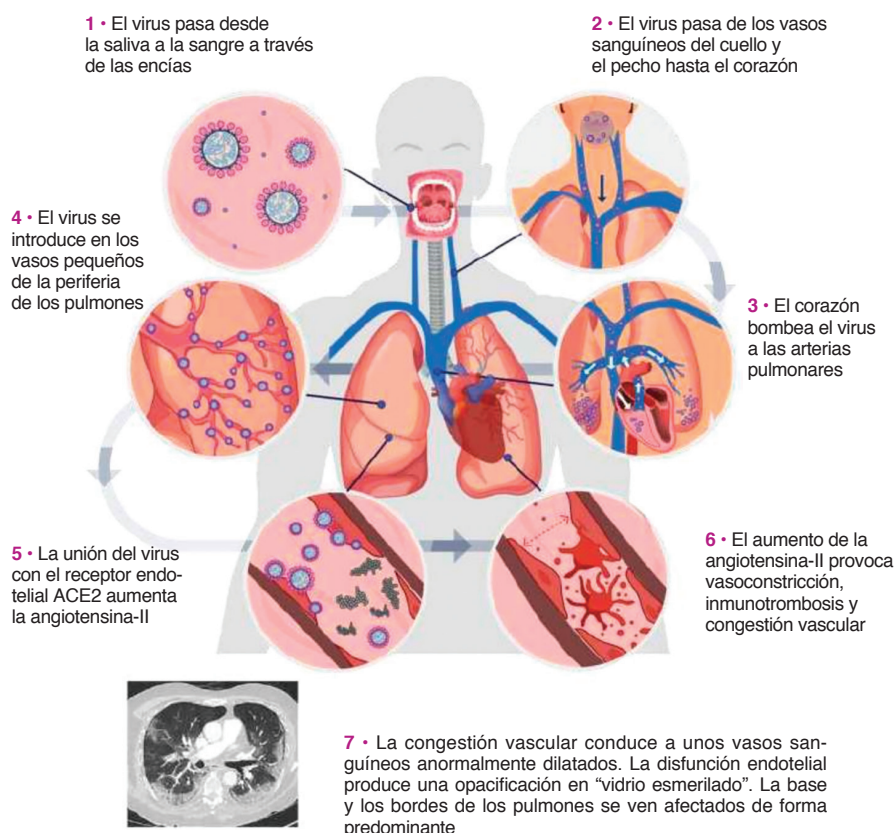
303 pacientes con COVID-19 confirmados por PCR en Egipto analizó la interacción entre tres factores: 1) la higiene bucal; 2) la gravedad de la COVID-19; y 3) los valores de la proteína C reactiva (PCR). La PCR es un marcador de hiperinflamación, de ahí que se haya planteado la hipótesis de que pacientes con niveles elevados de PCR tengan un peor pronóstico al padecer la COVID-19 [8]. Los investigadores observaron que una mala salud bucodental estaba correlacionada con el aumento de los valores de PCR y un retraso en el tiempo de recuperación.

Un estudio de casos y controles (sin emparejar) de 568 pacientes en Qatar descubrió que la periodontitis se asociaba a complicaciones graves de la COVID-19, como un aumento de 3,5 veces en la necesidad de un respirador; un aumento de 4,5 veces en el riesgo de ingreso en cuidados intensivos; y un aumento de 8,8 veces en el riesgo de muerte [9]. Aunque estos resultados no sugieren causalidad y puede haber otros factores implicados, las asociaciones son claras y justifican más preguntas sobre el verdadero papel de la disbiosis bucal en los desenlaces clínicos de la COVID-19.

Esta relación, en gran medida hipotetizada, se fundamenta en una serie de factores que tienen una relevancia compartida en la fisiopatología de la infección por el SARS-CoV-2 y de la periodontitis. Por ejemplo, una prueba radiológica pulmonar de procesos patológicos vasculares primarios sugiere un eje oral-vascular-pulmonar que forma una vía directa de infección, además de un aporte vascular directo a los vasos pulmonares (Figura 1) [10]. En segundo lugar, análisis metagenómicos han determinado que las vías respiratorias superiores —un foco infeccioso anatómico inicial clave— contienen un alto contenido de especies bacterianas implicadas en las enfermedades orales, y el papel de la cavidad oral como reservorio vírico natural. En tercer lugar, la persistencia adecuada de los virus dentro del biofilm subgingival y la capacidad de translocación del virus desde la saliva hasta la bolsa periodontal —ambas contribuyen a eludir la respuesta inmunitaria del anfitrión. En cuarto lugar, la abundancia de receptores de la enzima

▼ FIGURA 1

Modelo hipotético esquemático para una vía de infección oral-vascular-pulmonar [10].



convertidora de la angiotensina 2 en componentes clave del eje oral-vascular-pulmonar.

BUENA HIGIENE BUCAL

Independientemente de la naturaleza exacta de los microorganismos bucales implicados en la fisiopatología de la COVID-19, debe fomentarse una buena higiene oral por los beneficios conocidos para la salud oral y general. Un cepillado escrupuloso de los dientes dos veces al día, la limpieza interdental y el uso de un enjuague bucal complementario son medidas relativamente sencillas que alterarán el biofilm, mantendrán una flora simbiótica y disminuirán la concentración vírica en la saliva.

❖ CONCLUSIÓN

En resumen, el papel de una mala higiene bucal en la gravedad de los desenlaces de la COVID-19 está poco estudiado y no queda claro. Sin embargo, parece lógico pensar en el posible papel de una interacción clínicamente relevante. Mantener o mejorar las prácticas de higiene bucal tiene claros beneficios en la salud bucal y general, y en los casos de infección por SARS-CoV-2 también puede mejorar el pronóstico de la enfermedad.

🔗 Fuentes

- 1. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-70.
- 2. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1). *BMC Infect Dis* 2018; 18: 637.
- 3. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021; 2: e354-e365.
- 4. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e11.
- 5. Patel J, Sampson V. The role of oral bacteria in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e105.
- 6. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis* 2021; 27 (Suppl 3): 768-9.
- 7. Minty M, Canceil T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 449-59.
- 8. Kamel A, Basuoni A, Salem Z, et al. The impact of oral health status on Covid-19 severity, recovery period and C-reactive protein values. *Br Dent J* 2021 (online).
- 9. Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2021; 48: 483-91.
- 10. Lloyd-Jones G, Molayem S, Pontes C, Chapple I. The COVID-19 pathway: A proposed oral-vascular-pulmonary route of SARS-CoV-2 infection and the importance of oral healthcare measures. *J Oral Med and Dent Res* 2021; 2: S1.



ESPGHAN

54th ANNUAL MEETING

of the European Society for Paediatric
Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

DE VUELTA DEL CONGRESO



❖ LO MÁS DESTACADO DEL 54.º CONGRESO DE LA ESPGHAN

El 54.º congreso anual de la ESPGHAN se celebró del 22 al 25 de junio de 2022 en la hermosa ciudad de Copenhague. Fue el primer evento presencial tras dos años de restricciones por la pandemia de la COVID. Supuso una magnífica oportunidad de reunirse con expertos en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas de todo el mundo para compartir conocimientos, investigaciones y nuevas perspectivas interesantes. El objetivo de este artículo es reseñar algunos de los temas abordados en relación con el microbioma.

EL VIROMA

El Prof. Dennis Sandris Nielsen nos hizo una introducción sobre el viroma, un conjunto de virus que reside en el cuerpo humano, que constituye un campo de investigación emergente y que desempeña una importante función en la salud y la enfermedad humanas. El análisis de muestras fecales revela que aproximadamente el 6 % del ADN hallado no es de origen bacteriano, sino vírico. Por cada bacteria del cuerpo humano hay un virus que le corresponde. Al igual que en el caso del microbioma, en el viroma influyen factores pre, peri y posnatales

(alimentación, entorno, hermanos, medicación, etc.). Esto quiere decir que estos virus son omnipresentes en el intestino y desempeñan un papel clave en la regulación del microbioma intestinal. Los bacteriófagos son un tipo de virus que ataca a las bacterias en un proceso específico del anfitrión. Se han descrito dos tipos de interacciones: la dinámica de "matar al ganador" y la dinámica de "parasitar al ganador". En la primera, los bacteriófagos atacan a las bacterias, les inyectan su



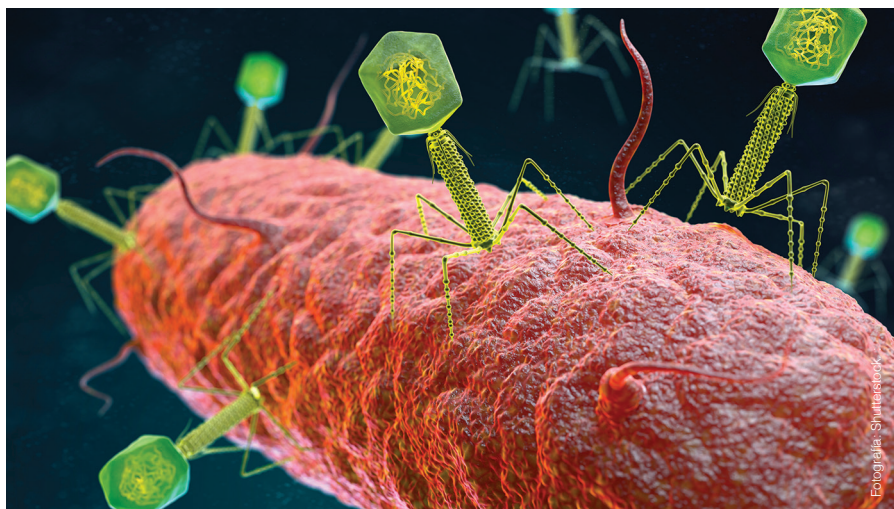
Por el Prof. Koen Huysentruyt

Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas, Centro de Bruselas para la Rehabilitación Intestinal de los Niños (BCIRC), Bélgica



JUNIO 2022

ADN y las utilizan como huéspedes para crear nuevas partículas bacteriófagas tras la lisis de las células. El ponente hizo una analogía con los leones y las gacelas de la sabana, lo que implica una dinámica de diversidad constante, la destrucción de competidores de nicho, la derivación de bacteriófagos y la renovación bacteriana, así como la presión sobre el anfitrión para la diversificación del receptor de los bacteriófagos. En el segundo caso, el virus se asocia al huésped, integra su ADN en el



genoma de la bacteria y altera la célula hospedadora para hacerla más eficiente, lo que convierte al ganador en ganador. Un estudio de muestras fecales de una población infantil sana en Dinamarca identificó más de 10 000 especies víricas, pertenecientes a 248 familias víricas. Sorprendentemente, 232 de esas familias no se habían descrito anteriormente, lo que corrobora la hipótesis de que solo se ha descubierto la punta del iceberg [1]. Todo ello plantea preguntas sobre cuál es la implicación del viroma en la salud humana y si es posible que desempeñe un papel en la maduración del sistema inmunitario. Es probable que un desequilibrio del viroma intestinal desempeñe una función en la aparición de enfermedades (por ejemplo, EII de inicio muy temprano, ECN, etc.).

CESÁREA Y MICROBIOMA

El tipo de parto desempeña un papel fundamental en la formación temprana del microbioma intestinal. Los bebés que nacen por parto vaginal están expuestos a distintas cepas bacterianas en comparación con los que nacen por cesárea, que tienen una colonización diferente. Además, el motivo subyacente a las cesáreas suele ser una urgencia fetal. Esos bebés son más propensos a tener un pH bajo en la sangre del cordón umbilical que provoque una reducción de la permeabilidad de unión estrecha y que a su vez favorezca la disbiosis.

Parece que la lactancia contrarresta los efectos perjudiciales de la cesárea y sigue siendo la norma de oro en la nutrición infantil. Sin embargo, las mujeres que dan a luz por cesárea suelen ser menos propensas a amamantar, o retrasan el inicio de la lactancia, lo que lleva a alimentar a los bebés con leche artificial. Por este motivo, los investigadores están buscando constantemente el combinado perfecto de pre, pro, sim o posbióticos para imitar el microbioma intestinal de lactantes amamantados.

El Dr. Eduardo López-Huertas habló de una cepa de *Lactobacillus fermentum* y mostró resultados prometedores en bebés nacidos por cesárea. En un ensayo aleatorizado controlado (EAC), analizaron las muestras de heces de lactantes alimentados con una fórmula simbiótica que contenía *L. fermentum* y GOS y hallaron

parecidos significativos con las muestras de lactantes amamantados (mayor cantidad de bifidobacterias, pH fecal más bajo) [2]. Además, en un reciente metanálisis (3 estudios) se ha observado que *L. fermentum* reduce la incidencia de infecciones gastrointestinales en un 73 % en bebés nacidos por cesárea. Se necesitan más investigaciones para averiguar su ventaja para prevenir enfermedades, por ejemplo las infecciones del tubo gastrointestinal o de las vías respiratorias, especialmente en lactantes nacidos por cesárea, que tienen un microbioma intestinal desfavorable [3].

LOS OLM EN LA LECHE ARTIFICIAL Y EL MICROBIOMA

El Dr. Giles Major nos transmitió sus conocimientos sobre la relación entre los glicanos y el microbioma intestinal. Los glicanos u oligosacáridos de la leche materna (OLM) influyen en la composición general del microbioma intestinal. La leche materna se compone de cantidad de OLM diferentes cuya concentración en la leche materna varía en función de la etnia de la madre y a lo largo del crecimiento del bebé. Cuando se investiga el microbioma intestinal a una edad temprana, se observa un predominio de bifidobacterias en lactantes amamantados en com-

paración con aquellos alimentados con leche artificial. Estas bifidobacterias son importantes, ya que absorben el carbono y producen ácidos grasos de cadena corta que modulan la permeabilidad de la barrera intestinal. Su fuente de carbono son los OLM, y el microbioma desempeña una función en la digestión de esos OLM a través de la presencia de CAZimas. Por lo tanto, las CAZimas que tenga una persona determinarán los glicanos que podrá digerir y el tipo de glicanos con los que se alimente a un niño guiará la maduración del microbioma durante los primeros años de vida.

Se está realizando un EAC en el que se compara un grupo control de lactantes alimentados con leche artificial con grupos experimentales a los que se administró una leche artificial con una mezcla de 5 OLM. El ensayo aún está en curso, pero los resultados preliminares muestran que la diversidad microbiana intestinal general es considerablemente diferente en el grupo control frente al grupo experimental, y en el grupo experimental la composición es más parecida a la de los lactantes amamantados. El ponente sugirió -a modo de especulación- que esto podría ser la consecuencia de haber favorecido a las bifidobacterias



Fotografía: Shutterstock

Fuentes

• 1. Shah SA, Deng L, Thorsen J, et al. Hundreds of viral families in the healthy infant gut. bioRxiv 2021: 2021.07.02.450849. • 2. Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA, et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: a randomized controlled trial. BMC Pediatr 2019; 19: 361. • 3. Pastor-Villaescusa B, Blanco-Rojo R, Olivares M. Evaluation of the Effect of *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 on Gastrointestinal Infections in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Microorganisms 2021 ;9(7).



REVISIÓN DE PRENSA

MICROBIOTA INTESTINAL

❖ ASOCIACIONES DEL MICROBIOMA INTESTINAL ENTRE COHORTES CON LA RESPUESTA AL INHIBIDOR DE PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO EN EL MELANOMA AVANZADO

Los inhibidores de punto de control inmunitario (IPCI) han mejorado considerablemente el tratamiento del melanoma avanzado. Sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento, lo que se cree que está relacionado con la microbiota intestinal. Lee et al. realizaron una secuenciación indiscriminada (de escopeta) de muestras fecales de cinco cohortes europeas que no habían recibido tratamiento previo con IPCI, con un total de 165 pacientes con melanoma cutáneo avanzado. Debido a las diferencias clínicas y mutacionales entre las cohortes, se analizaron por separado y no se mezclaron. Los autores encontraron una diferencia significativa en la composición de la microbiota intestinal entre los que respondieron al tratamiento y los que no en la cohorte PRIMM-UK (Reino Unido), pero no en la cohorte PRIMM-NL (Países Bajos). Además, al analizar

bases de datos públicas disponibles ($n = 147$ muestras metagenómicas), se hizo evidente que la reproducibilidad de las predicciones de respuesta entre cohortes era limitada. Ninguna bacteria fue un biomarcador completamente constante en la respuesta a los IPCI en todos los conjuntos de datos. Sin embargo, en el estudio se identificó un grupo de especies microbianas, como *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Roseburia* spp. y *Akkermansia muciniphila*, asociadas a las que respondieron al tratamiento. En cuanto a los genes funcionales de la microbiota, como las adenina metilasas de ADN, aumentaron en las que respondieron al tratamiento. En conclusión, aunque se identificó un posible grupo de biomarcadores microbianos con capacidad de respuesta al tratamiento con IPCI, se necesitan estudios en el futuro en cohortes más grandes. Además, a la hora de evaluar



Por la Prof. Satu Pekkala
Becaria de investigación de la Academia de Finlandia, Facultad de Ciencias del Deporte y la Salud, Universidad de Jyväskylä, Finlandia

los biomarcadores que pueden ser útiles en los diagnósticos se deberían de tener en cuenta factores clínicos que puedan actuar como variables de confusión.

Lee KA, Thomas AM, Bolte LA, et al. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. *Nat Med* 2022; 28: 535-44.



❖ LA BACTERIA INTESTINAL *AKKERMANSIA MUCINIPHILA* PREDICE LA RESPUESTA CLÍNICA AL BLOQUEO PD-1 EN PACIENTES CON CARCINOMA PULMONAR NO MICROCÍTICO AVANZADO

Muchos pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no responden al tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario (IPCI) como anti-PD-1. Hallazgos recientes muestran que ciertos miembros de la microbiota intestinal, especialmente *Akkermansia muciniphila*, pueden influir en la eficacia

de los IPCI en pacientes con CPNM. Además, la resistencia al tratamiento se ha asociado a un microambiente tumoral menos inflamatorio. El estudio multicéntrico y prospectivo de Derosa et al. incluía a 338 pacientes con CPNM avanzado tratados con IPCI para determinar si los perfiles del metagenoma de la microbiota

intestinal podían explicar la respuesta al tratamiento. Se observó que una mayor abundancia de *Akkermansia* en las heces de referencia se asociaba a una mayor tasa de respuesta al tratamiento con IPCI, asociada a un beneficio clínico (aumento de la supervivencia). Además, la presencia de *Akkermansia* se asociaba con

otros cambios en la microbiota intestinal posiblemente relevantes para el pronóstico. Varios genes tumorales expresados diferencialmente se relacionaron con la respuesta al bloqueo de PD-1, lo que sugiere que *Akkermansia* puede favorecer la migración de linfocitos T cooperadores al microambiente tumoral. Para demostrar finalmente que *Akkermansia* podía rescatar la resistencia a los IPCI, los autores inocularon dos cepas diferentes de *A. muciniphila* a ratones a los que previamente se habían trasplantado heces de un paciente con resistencia al bloqueo de PD-1. Comparados con los ratones control, las dos cepas rescataron la respuesta al tratamiento. Este estudio es, de lejos, el mayor análisis prospectivo de metagenómica que ha validado *Akkermansia* como un posible factor de pronóstico para los pacientes con CPNM tratados con IPCI, y ha demostrado el potencial mecanístico de *Akkermansia*.

✓ Derosa L, Routy B, Thomas Am *et al.* Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 2022; 28: 315-24.



TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA EL TRASTORNO BIPOLAR: ESTUDIO DETALLADO DE UN CASO

La única indicación validada para el TMF es la infección recurrente por *Clostridioides difficile*. Sin embargo, la participación de la microbiota intestinal en muchas otras enfermedades (como la enfermedad de Parkinson) sugiere que las indicaciones para el TMF pronto podrían ampliarse. La microbiota intestinal también puede modificar numerosos procesos depresivos, como el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Hasta el momento, no se han publicado ensayos en los que se haya usado el TMF para tratar a pacientes con alteraciones bipolares. El estudio longitudinal de Parker *et al.* presenta el caso de un varón de 28 años con trastorno bipolar. A los 10 años, sufrió episodios depresivos. Algunos de los síntomas fueron un estado de ánimo gravemente deprimido, pensamientos suicidas, astenia, problemas de concentración, retraso psicomotor e insomnio. Los síntomas estaban acompañados a menudo de irritabilidad y ansiedad. A los 15 años, sufrió su primer episodio hipomaniaco. Durante años, se le trató con éxito con fármacos, pero más tarde los problemas de ánimo volvieron a aparecer. Empezó a tomar probióticos de manera voluntaria (cepas de *Lactobacillus Saccharomyces*). Después de tomar los probióticos, dijo que tuvo un gran alivio de los síntomas. Animado por la mejoría, el paciente se documentó sobre la investigación del microbioma y decidió probar el TMF. Un gastroenterólogo realizó el procedimiento mediante colonoscopia. Después del TMF, el paciente registró sus estados de ánimo durante 470 días consecutivos. Informó de que los episodios de trastornos del estado de ánimo disminuyeron en frecuencia y en gravedad a lo largo de los meses. Además, pudo reducir el tratamiento farmacológico de forma significativa. Doce meses después del TMF, declaró que tenía una mejoría clara, casi sin síntomas bipolares, y que los síntomas del trastorno de déficit de atención con hiperactividad habían mejorado. Aunque solo es un estudio de caso, el TMF fue capaz de reducir los síntomas bipolares, lo que justifica la necesidad de realizar estudios de TMF en cohortes de bipolares más amplias.

✓ Parker G, Spoelma MJ, Rhodes N. Faecal microbiota transplantation for bipolar disorder: A detailed case study. *Bipolar Disord* 2022 (ahead of print).



MICROBIOTA VAGINAL

✦ GONORREA EN MUJERES: ¿EXISTE UNA RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA VAGINAL Y LOS SÍNTOMAS?

Cada año se registran casi 90 millones de casos de gonorrea en todo el mundo. En las mujeres, la infección de las partes inferiores del aparato genital por *Neisseria gonorrhoeae* tiene consecuencias muy variables, desde la ausencia de síntomas hasta cervicitis. Aunque se desconocen los factores que subyacen a esta variabilidad, es posible que la microbiota cervicovaginal esté implicada. De hecho, un equipo ha demostrado recientemente que la microbiota cervicovaginal predice el cuadro clínico de la gonorrea en mujeres. Estos son los resultados de un estudio piloto realizado en EE. UU. en 19 pacientes infectadas con *N. gonorrhoeae*, 10 de las cuales eran sintomáticas y 9 asintomáticas. La mayoría de estas pacientes eran afroamericanas, un grupo de población

cuya microbiota suele tener menos lactobacilos que la de mujeres caucásicas. *Neisseria* spp. representaba solo el 0,24 % de las bacterias presentes en las 19 pacientes, tanto sintomáticas como asintomáticas. La mitad de las pacientes de cada grupo también tenían coinfecciones por *Chlamydia trachomatis* y/o *Trichomonas vaginalis*.

La microbiota cervicovaginal de las pacientes asintomáticas sin coinfección contenía comunidades microbianas dominadas por lactobacilos con mayor frecuencia (una media del 92,2 % de las bacterias) que las de las pacientes sintomáticas sin coinfección (el 21,6 %).

En cambio, las mujeres sintomáticas tenían comunidades microbianas caracterizadas por taxones bacterianos más

diversos y heterogéneos. Estaban compuestas por una mezcla de bacterias anaerobias asociadas a la vaginosis bacteriana (VB): *Prevotella*, *Sneathia*, *Mycoplasma hominis* y *bacteria asociada a la vaginosis bacteriana-1* (BAVB1)/*Candidatus Lachnocurva vaginalis*.

Estos son únicamente los resultados de un estudio piloto con una muestra pequeña. Es un primer paso importante, pero se necesitan más estudios para evaluar el posible efecto protector contra la infección por *N. gonorrhoeae* de una microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus*.

✓ Lovett A, Seña AC, Macintyre AN, *et al.* Cervicovaginal Microbiota Predicts *Neisseria gonorrhoeae* Clinical Presentation. *Front Microbiol* 2022; 12: 790531.



LA OPINIÓN DEL EXPERTO

ASOCIACIÓN ENTRE LA EII Y UNA MAYOR CANTIDAD DE MICROPLÁSTICOS EN LAS HECES

En un estudio reciente, los científicos descubrieron que las personas con una alta concentración de microplásticos en las heces eran más propensas a padecer la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). ¿Es este hallazgo suficiente para establecer una asociación causal?

¿Cuál es su opinión sobre las hipótesis de los investigadores que sugieren que la exposición a microplásticos puede estar relacionada con el proceso de la EII o que la EII agrava la retención de microplásticos?

Hasta el 71 % de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cree que la alimentación influye en la sintomatología, y el 81 % sigue dietas de eliminación mientras está en remisión. Sin embargo, las recomendaciones dietéticas actuales son confusas y contradictorias. En este estudio dirigido por el Dr. Yan Zhang, los autores plantearon la provocadora hipótesis de que los microplásticos (MP) pueden contribuir a la aparición de la EII. Los MP son pequeñas partículas de plástico (<5 mm de diámetro), y se consideran un importante problema medioambiental producido por el uso excesivo de plásticos en la actualidad. Los MP están ampliamente distribuidos, se ingieren fácilmente con la alimentación o incluso se inhalan, y se pueden acumular en varios órganos debido a su pequeño tamaño y su bajo índice de degradación. Aunque algunos estudios preclínicos sugieren que los MP tienen efectos adversos en los trastornos metabólicos y la inflamación, aún no se ha investigado por completo su impacto en la salud humana. En este caso, los autores recogieron heces de personas sanas y de pacientes con EII y analizaron la concentración de

MP. Los investigadores observaron una mayor concentración de MP en las heces de pacientes con EII que en las personas sanas. Curiosamente, la concentración de MP se correlacionó positivamente con la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que los MP son posibles desencadenantes de la activación clínica en la EII, y que además establecen un posible vínculo entre la alimentación y la inflamación. Los autores mostraron que los pacientes con una mayor abundancia de MP en las heces consumían más productos envasados en plástico. Aunque se ha sugerido que los MP podrían atravesar la barrera intestinal hasta el sistema circulatorio y repercutir en la salud, los resultados aún son muy preliminares y se necesita más información antes de sacar conclusiones prematuras que afecten a los pacientes. Independientemente del impacto en la gastroenterología, este estudio pone de manifiesto la preocupación global por el extenso uso de plásticos en la actualidad, las consecuencias que pueden tener para la salud humana a través de la cadena alimentaria, pero también a través de las materias primas y los productos agrícolas, y resalta la necesidad urgente de reducir el uso de plásticos.

¿Qué aconsejaría a los pacientes que padecen EII en cuanto a la exposición a los microplásticos?

Hay que interpretar los resultados con cautela, y es necesario seguir investigando para comprender el aumento de MP en las heces de pacientes con EII y sus implicaciones para la gravedad clínica. Aunque su consumo a través de la alimentación parece ser la hipótesis más plausible, existen numerosos factores demográficos, metodológicos o clínicos que podrían explicar este aumento. Sería



Por el Dr. Alberto Caminero
Departamento de Medicina, Instituto Farncombe de Investigación sobre Salud Digestiva Familiar, Universidad McMaster, Hamilton, Canadá

interesante comprobar si estas observaciones se aplican a otros países además de China, donde la EII va en aumento. Además, los pacientes con EII presentan una alteración del microbioma intestinal, de la absorción, la permeabilidad y la motilidad, así como de la consistencia de las heces, factores que pueden influir en la excreción de MP. De hecho, el microbioma intestinal es un ecosistema complejo y diverso que cuenta con microbios capaces de digerir diferentes componentes, incluso MP, y los pacientes con EII presentan un microbioma deteriorado. Además, estos pacientes suelen consumir distintos fármacos o bioproductos (como vitaminas, probióticos, etc.), para aliviar los síntomas, algo que también podría afectar indirectamente a los MP en las heces. Por último, la alimentación repercute en la sintomatología de la EII, y existe la creencia errónea de que los alimentos ultralimpios, que suelen estar envasados en plástico o embotellados (un ejemplo es el aumento del consumo de agua embotellada en las últimas décadas), son beneficiosos. Esto significa que decisiones sobre alimentación de los propios pacientes pueden haber significado más alimentos envasados en plástico. Mi consejo para los pacientes es que se adhieran a una alimentación tradicional y bien tolerada, que den preferencia a los alimentos caseros y naturales, y eviten tanto los alimentos ultraprocesados como los envasados en plástico. Además, reducir el uso del plástico también es beneficioso para cuidar a nuestro planeta.

Fuentes

1. Yan Z, Liu Y, Zhang T, Zhang F, Ren H, Zhang Y. Analysis of Microplastics in Human Feces Reveals a Correlation between Fecal Microplastics and Inflammatory Bowel Disease Status. *Environ Sci Technol* 2022; 56: 414-21.

ACTUALIDADES

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

BECA INTERNACIONAL 2023 DE LA FUNDACIÓN BIOCODEX PARA LA MICROBIOTA: ¿QUIÉN SUCEDERÁ AL PROFESOR SØRENSEN?

En abril de 2022, el comité científico internacional de la Fundación Biocodex para la Microbiota premió al profesor Søren Johannes Sørensen, de la Universidad de Copenhague, por su proyecto de estudio "Relación entre el resistoma de vida temprana y la maduración del microbioma". La beca de investigación internacional de la Fundación Biocodex para la Microbiota para 2022 permitirá al Pr. Sørensen y a su equipo hacer un seguimiento de nuestros recientes hallazgos sobre la sorprendente cantidad de genes de resistencia a los antimicrobianos (AMRG) en el microbioma intestinal de bebés de un año.

En junio de 2022 se abrió la convocatoria internacional para la Beca Internacional 2023 de la Fundación Biocodex para la Microbiota. Los proyectos tendrán que centrarse en "Nuevos metabolitos derivados de la microbiota y su impacto funcional en la mucosa intestinal". Los investigadores pueden presentar sus solicitudes hasta el 30 de noviembre de 2022 (apply@Biocodex-MicrobiotaFoundation.com). El comité científico internacional anunciará el proyecto premiado en marzo de 2023.

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

INTERNATIONAL CALL FOR RESEARCH PROJECTS 2023

NOVEL MICROBIOTA-DERIVED METABOLITES AND THEIR FUNCTIONAL IMPACT ON THE GUT MUCOSA

The proposal must focus on new metabolites and small molecules, or novel functions of previously described metabolites, from gut microbiota that have an impact on gut mucosal pathology relevant to human health and disease. Already well-known metabolites such as SCFA, bile acids, lipopolysaccharide, mucinases, vitamins, factors including toxins and other molecules are excluded from this call unless they are involved in novel pathways that have not been previously described.

Amount of the grant: €200,000

Submission deadline: 30 November 2022

Decision of the International Scientific Committee: March 2023

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

Further information available on: www.biocodexmicrobiotafoundation.com

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

LA NUEVA CUENTA DEL INSTITUTO EN LINKEDIN ESTÁ EN MARCHA: ¡COMPARTIR ES CUIDAR!



Después de Facebook y Twitter, todos lo estaban esperando: El Instituto de Microbiota Biocodex se complace en anunciar que ya está en LinkedIn para promover la importancia de la microbiota a todo el mundo. La página del Instituto se actualizará periódicamente con noticias sobre sus iniciativas a lo largo del año y su participación en eventos dedicados a la microbiota, entrevistas e imágenes de sus equipos en todo el mundo.

Además, se centrará en herramientas específicas creadas para ayudar a los profesionales sanitarios en su práctica diaria, pero también para educar al público no especializado sobre la importancia de la microbiota. Esté atento.

En resumen, la presencia del Instituto en las redes sociales es la siguiente:

in LinkedIn: *Biocodex Microbiota Institute* le permite acceder a noticias sobre eventos, equipos y herramientas específicas

🐦 Twitter: @microbiota_Inst es el canal que hay que seguir para obtener la información más reciente sobre la microbiota (destinado a profesionales de la salud)

f Facebook: "My health, my microbiota" educa al público no especializado sobre la importancia de la microbiota en la salud, el bienestar y la vida cotidiana

📺 YouTube: *Biocodex Microbiota Institute* es donde se publican todos los vídeos, declaraciones y entrevistas del Instituto

¡Únase ahora a la comunidad de la microbiota!

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. Sian M. J. Hemmings
Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Stellenbosch, Tygerberg, Sudáfrica

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:

Dr. Jay Patel
Instituto Usher de Ciencias de la Salud de Poblaciones e Informática, Universidad de Edimburgo, Reino Unido

De vuelta del congreso:

Prof. Koen Huysentruyt
Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas, Centro de Bruselas para la Rehabilitación Intestinal de los Niños (BCIRC), Bélgica

Revisión de prensa:

Prof. Satu Pekkala
Becaria de investigación de la Academia de Finlandia, Facultad de Ciencias del Deporte y la Salud, Universidad de Jyväskylä, Finlandia

La opinión del experto:

Dr. Alberto Caminero
Departamento de Medicina, Instituto Farncombe de Investigación sobre Salud Digestiva Familiar, Universidad McMaster, Hamilton, Canadá

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: Candida albicans
Shutterstock*

ISSN : 2782-0548