EDITORIAL

Dr Maxime Prost, MD
Director de asuntos médicos Francia

Marion Lenoir, PhD
Responsable de asuntos médicos internacionales

Estimados lectores:

Nuestra comprensión de la compleja interacción entre la microbiota y la inmunidad no ha hecho más que empezar. Los dos primeros años de la vida humana son el centro de una intensa investigación. La buena noticia es que poco a poco se está levantando el velo sobre los 1000 primeros días de vida, la ventana crucial del crecimiento y desarrollo del bebé (periodo comprendido entre la concepción y los 2 años de edad).

Sabemos que es un periodo de oportunidades y vulnerabilidad.

Sabemos que es el comienzo de todo, especialmente el comienzo de la colonización microbiana.

Sabemos que en los primeros 1000 días de vida se establece una interacción dinámica entre la microbiota intestinal (billones de microorganismos) y el huésped en desarrollo.

En esta edición, el Pr. Arrieta resume las pruebas de los patrones tempranos de maduración del microbioma que favorecen la salud del huésped, las causas y consecuencias de las alteraciones de estos patrones, así como las estrategias de reparación destinadas a mejorar la disbiosis.

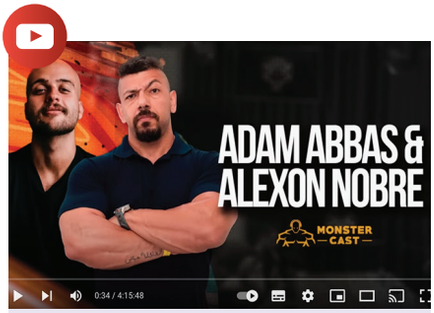
Muchos factores determinan la composición de la microbiota intestinal y la maduración del sistema inmunitario del recién nacido durante los primeros 1000 días de vida. Uno de ellos es la leche materna. En el artículo comentado sobre niños el Pr. Mas destaca un artículo de la revista *Cell Host Microbe* titulado "Human milk nutrient fortifiers alter the developing gastrointestinal microbiota of very-low-birth-weight infants".

Otra área de investigación está en el centro de la exploración dinámica: el eje intestino-cerebro. En el artículo comentado del adulto, el Pr. Sokol arroja luz sobre un artículo de *Science Translational Medicine* en el que se describe la implicación de la microbiota intestinal en los trastornos de dolor crónico, incluido el síndrome del intestino irritable (SII), mientras que, en otro artículo comentado, el Pr. Mazmanian analiza un artículo de *Science* dedicado al eje intestino-cerebro y el apetito.

Cerraremos esta edición con una nota más ligera sobre nuestra nueva sección de opinión de expertos: El Pr. Schnabl da su opinión sobre el hecho de que la cerveza con y sin alcohol aumente la diversidad de la microbiota intestinal, lo que se ha asociado a resultados positivos para la salud. ¿Significa eso que recomendaría a sus pacientes beber media pinta de cerveza al día? En esta edición lo descubrirá.

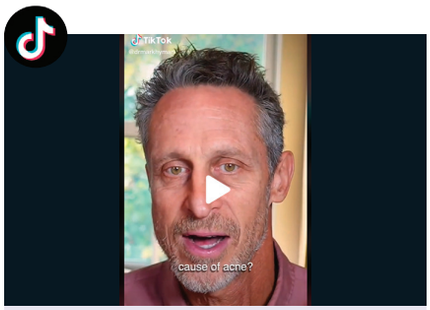
Disfrute de la lectura.

> "LOS 1000 PRIMEROS DÍAS DE VIDA ESTÁN EN EL CENTRO DE UNA INTENSA INVESTIGACIÓN. ES UNA ÉPOCA DE OPORTUNIDADES Y VULNERABILIDAD."



MICROBIOTA Y METABOLISMO
Por **Monster Cast**
3,6 K interacciones
62,1 K visualizaciones

MICROBIOTA INTESTINAL, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN
Por el **Dr. Thair Kassam**
3,8 K interacciones



ACNÉ Y MICROBIOMA INTESTINAL
Por el **Dr. Mark Hyman**
5,4 K interacciones

Fotografía: Shutterstock.

SÍNTESIS

LA COLONIZACIÓN MICROBIANA ES UN FACTOR DETERMINANTE DE LA SALUD DURANTE LOS PRIMEROS 1000 DÍAS DE VIDA

Por la Prof. Marie-Claire Arrieta

Departamentos de Fisiología y Farmacología y de Pediatría, Escuela de Medicina Cumming, Universidad de Calgary, Centro de Innovación en Investigación Sanitaria, Calgary, Alberta, Canadá

Los estudios epidemiológicos y mecanísticos de los últimos 20 años han demostrado la función del microbioma de las primeras fases de vida en la patogénesis de numerosas enfermedades no transmisibles (ENT). Este conjunto de billones de microorganismos, que residen principalmente en los intestinos, participa en una interferencia dinámica con las células anfitrionas. A través de dicha interferencia, el anfitrión integra los metabolitos y estructuras microbianas en la programación temprana de los mecanismos inmunológicos, neurológicos, metabólicos y endocrinos que contribuyen a su desarrollo. Aunque esta interferencia se produce durante toda la vida, hay un período crucial en el desarrollo temprano que se conoce como "ventana de oportunidad", durante el cual la interferencia microbio-anfitrión prepara el terreno para la homeostasis del anfitrión y posibles desviaciones de esta. Este período dura unos 1000 días, y abarca desde el crecimiento del feto hasta los dos primeros años de vida humana, y es el centro de interés de una intensa investigación.

COMPOSICIÓN Y FUNCIÓN DEL MICROBIOMA EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

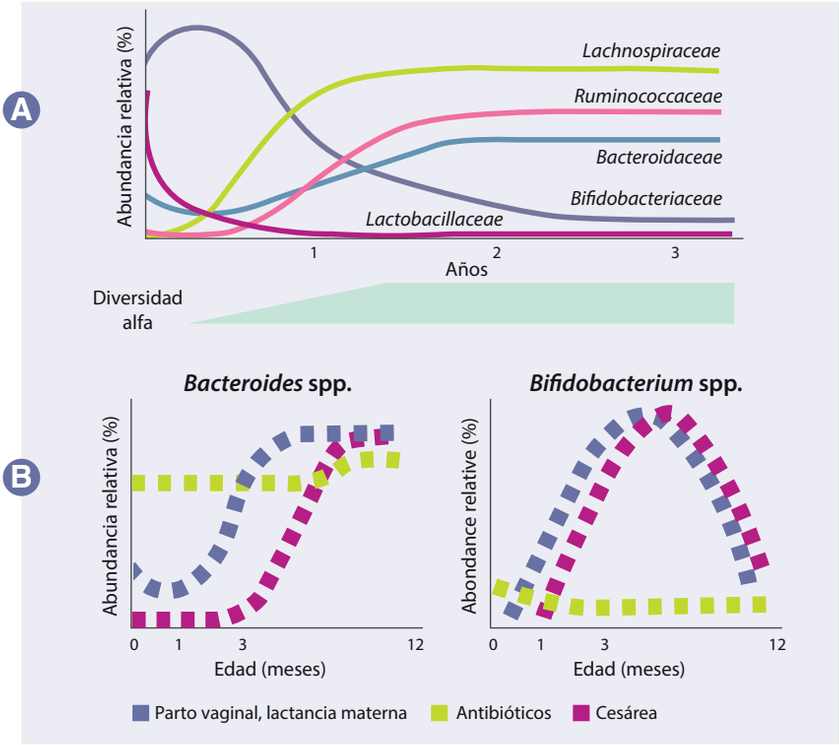
El microbioma intestinal de los lactantes empieza a desarrollarse al nacimiento como un ecosistema muy simple, cuya diversidad de especies aumenta durante unos 2 o 3 años (**recuadro**). Este proceso se produce de manera escalonada, con patrones comunes que se han identificado en varias poblaciones humanas (**Figura 1**). La colonización temprana comienza con especies precursoras que provienen principalmente del canal vaginal y de las heces maternas o de la piel, en función de si el bebé nace por vía vaginal o por cesárea, respectivamente. Los bebés nacidos por vía vaginal presentan una mayor abundancia de *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia*, mientras que los nacidos por cesárea están colonizados en un principio por *Staphylococcus*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium*. Los lactantes amamantados presentan una mayor abundancia de *Bifidobacterium* sp. y de *Lactobacillus* sp. en comparación con los lactantes alimentados con leche artificial, que presentan una mayor abundancia de *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* y *Clostridiaceae*. A medida que se introducen los alimentos sólidos, el microbioma intestinal se vuelve cada vez más diverso y se modifica para pasar a un estado de predominio de *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* que se conserva en la edad adulta (**Figura 1**) [1].

El intestino del lactante es el entorno en el que se produce un importante metabolismo que contribuye a la digestión, al metabolismo energético y a la educación inmunitaria. Gracias a la digestión microbiana de los componentes de la leche materna, las especies de *Bifidobacterium* reducen el pH luminal intestinal mediante la producción de lactato y acetato, lo que se considera una estrategia fundamental

▼ FIGURA 1

Desarrollo de la composición del microbioma intestinal en los primeros años de vida.

A. Trayectorias de los taxones más abundantes durante el primer año de vida.
B. Desviación de las trayectorias normales de dos taxones clave del microbioma intestinal (*Bacteroides* spp. y *Bifidobacterium* spp) debido al parto por cesárea y a la toma de antibióticos.



de respuestas inmunitarias adaptativas tolerógenas en el intestino [4]. Dada su especial adaptabilidad al entorno intestinal del lactante, la transmisión demostrada de cepas de madre a hijo, su predominio en el intestino del lactante, su importancia para otros miembros de este ecosistema microbiano y los beneficios para el anfitrión, es probable que tanto *Bacteroides* spp. como *Bifidobacterium* spp. sean especies clave del microbioma del lactante humano (**Figura 2**).

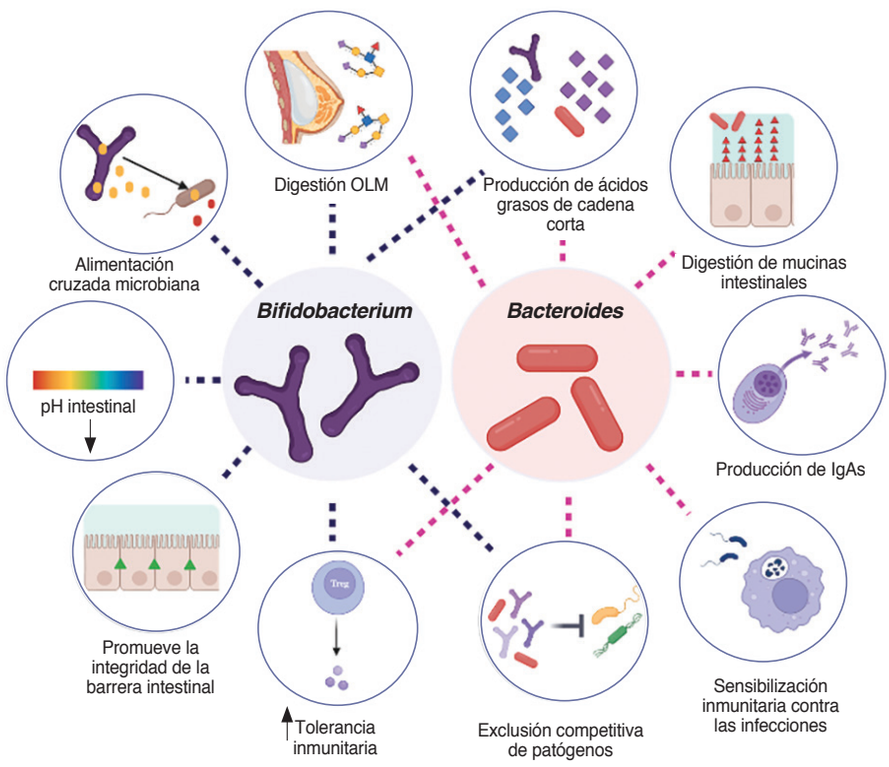
FACTORES QUE SUSTENTAN EL MICROBIOMA EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

Las especies precursoras tempranas pueden tener consecuencias duraderas para la trayectoria del microbioma intestinal del lactante a través de efectos prioritarios. Este proceso ecológico establece que la llegada temprana a un nuevo ecosistema desempeña un papel fundamental en la formación de la comunidad. Este proceso explica la influencia del tipo de parto en la composición inicial del microbioma infantil. Los estudios en grandes cohortes han identificado diferencias en el microbioma relacionadas con partos por cesárea que perduran durante meses después del nacimiento, lo que probablemente repercute en este período decisivo del desarrollo del anfitrión [5]. Algunas de estas

para aumentar la absorción intestinal de nutrientes. El acetato representa la mayor parte de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que se producen en el intestino del lactante, y está implicado en la prevención de infecciones por enteropatógenos [2]. Las bifidobacterias también intervienen en un proceso conocido como alimentación cruzada, en el que la producción de acetato y de lactato sirve como sustrato para el crecimiento de otras especies, como *Roseburia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, y *Anaeroestipes*, lo que favorece la diversidad del microbioma. Las especies de *Bacteroides* también pueden fermentar la leche materna, y son importantes productoras de propionato, un ácido graso de cadena corta. Las especies de *Bacteroides* también tienen una capacidad única para metabolizar los oligosacáridos derivados de la mucina [3]. Esta plasticidad metabólica les permite adaptarse a las condiciones intestinales fluctuantes entre comidas, así como tras el destete y la introducción de alimentos sólidos. Las especies de *Bacteroides* también son clave para la educación inmunitaria, pues constituyen una fuente importante de lipopolisacárido, un componente microbiano, además de propiciar el desarrollo

▼ FIGURA 2

Perfil funcional de *Bacteroides* spp. y *Bifidobacterium* spp en el microbioma del lactante.



Fotografía: Shutterstock

¿La colonización se produce en el útero?

- Se ha detectado ADN microbiano en la placenta, en el líquido amniótico y en el meconio, lo que lleva a pensar en una colonización en el útero.
- La imposibilidad de cultivar los microbios detectados en el útero, el efecto sistemático del tipo de parto en el microbioma y la generación exitosa de animales axénicos a partir de embriones han conducido al consenso actual de que la colonización microbiana de los recién nacidos sanos empieza al nacer [15].

diferencias son una menor abundancia de *Bacteroides* y de *Bifidobacterium* spp., así como una mayor presencia de especies potencialmente patógenas.

Además del tipo de parto, la disponibilidad y la abundancia de sustratos nutricionales impone un efecto determinante en el microbioma de los primeros años de vida. La leche materna contiene más de 10 g/L de oligosacáridos de leche materna (OLM), de los cuales los más abundantes son 2'-fucosil-lactosa (2'FL) y 3'fucosil-lactosa-N-hexosa (TF-LHN) [6]. La mayoría de los OLM son digeridos por bifidobacterias y *Bacteroides* spp. que los convierten en AGCC. Las bifidobacterias cuentan con un amplio repertorio de genes para la digestión de los OLM. En el intestino del lactante se suelen encontrar varias subespecies de *B. longum*, de las cuales *B. longum* subsp. *infantis* (*B. infantis*), *B. longum* subsp. *longum* (*B. longum*), y *B. longum* subsp. *breve* (*B. breve*) suelen encontrarse aisladas en las heces de lactantes sanos alimentados con leche materna, mientras que los lactantes alimentados con leche artificial suelen estar colonizados por *B. adolescentis*. De estas subespecies, B. infantis cuenta con el mayor repertorio para digerir todas las estructuras de OLM de la leche humana [7]. La leche materna también influye en la composición del microbioma del lactante mediante factores inmunitarios, como compuestos antimicrobianos (lactoferrina y lisozima), así como factores inmunitarios (IgAs, células inmunitarias y citocinas), que son fundamentales para la exclusión inmunitaria de microbios patógenos [1]. En particular, la menor abundancia de *Bifidobacterium* en bebés alimentados con leche artificial se asocia con una menor concentración de lactato, IgAs y un pH luminal del intestino más alto, en comparación con los alimentados con leche materna.

Además del tipo de parto y de la alimentación del lactante, existen otros factores que pueden influir el microbioma de los primeros años de vida, como el tabaquismo materno, el índice de masa corporal de la madre, la diabetes gestacional, el asma familia y el estrés [8]. Los mecanismos que subyacen a las asociaciones entre esos factores y el microbioma del lactante siguen sin estar claros, pero es probable que estén relacionados con modificaciones en el microbioma materno y su posterior transmisión vertical al lactante, así como un mayor riesgo de cesárea y menor éxito de la lactancia materna vinculados a muchos de estos factores. En general, los efectos individuales de factores como el tipo de parto, la toma de antibióticos y la lactancia materna, están relativamente bien caracterizados. Sin embargo, siguen sin comprenderse bien los efectos combinados de estas exposiciones.

LA DISBIOSIS EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA COMO CAUSA DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

Al ser un ecosistema joven, el microbioma de los primeros años es intrínsecamente menos resistente. La resistencia ecológica se refiere a la capacidad de un ecosistema de volver a su estado original tras una perturbación. Esto expone al microbioma del lactante a un riesgo más elevado de que se altere su trayectoria de manera permanente durante una etapa decisiva del desarrollo. La toma peri- y posnatal de antibióticos induce cambios drásticos en la composición y diversidad del microbioma del lactante, conocidos como disbiosis, lo que reduce la abundancia de bifidobacterias y la diversidad general del microbioma, al tiempo que aumenta las especies patógenas. Este efecto se observa incluso cuando solo se administran antibióticos a la madre durante un parto vaginal (para prevenir infecciones por el estreptococo del grupo B), y aumenta cuando se administran a los lactantes durante su primer año de vida, en función de la dosis [9]. En particular, incluso una sola tanda de amoxicilina administrada a lactantes redujo la abundancia de bifidobacterias durante varios meses, lo que pone de relieve la susceptibilidad de este importante grupo de bacterias a estos fármacos de uso habitual [10].

La exposición a los antibióticos durante la gestación o en la etapa previa al destete de los roedores puede agravar las respuestas inmunitarias alérgicas (IgE, linfocitos Th2 y Th17), la adiposidad y la obesidad, las respuestas autoinmunes y la colitis crónica [1]. Estas respuestas sistémicas a la disbiosis en los primeros años están en consonancia con los hallazgos epidemiológicos que asocian la toma de antibióticos en los primeros años de vida con numerosas enfermedades no transmisibles. Por ejemplo, una revisión sis-

temática y un metanálisis de 13 estudios identificaron una asociación dosis-efecto entre la toma de antibióticos y la obesidad, que oscilaba entre un aumento del riesgo del 11 % para los lactantes que recibieron solo una dosis, hasta un aumento del riesgo del 24 % con más de un tratamiento [9]. Más recientemente, una revisión sistemática y un metanálisis de 160 estudios que abarcaban más de 22 millones de niños, reveló importantes asociaciones entre el uso pediátrico de antibióticos y la dermatitis atópica, las alergias alimentarias, la rinoconjuntivitis alérgica, el asma, la artritis juvenil, la psoriasis y el trastorno del espectro autista [11].

Es muy complicado establecer la direccionalidad y la causalidad de los estudios epidemiológicos. Sin embargo, los resultados de los estudios preclínicos combinados con las asociaciones sistemáticas dosis-efecto entre la toma de antibióticos y el asma y la obesidad, en particular, respaldan la aplicación de medidas más estrictas para el uso racional de los antibióticos. Un estudio reciente en niños canadienses observó una disminución paralela en la incidencia de asma a medida que a escala de la población disminuían las prescripciones de antibióticos entre los años 2000 y 2014. Hay que señalar que la composición del microbioma con 1 año de edad intervino en la asociación entre la exposición a los antibióticos y el diagnóstico de asma a los cinco años [12]. Este importante estudio ofrece pruebas sólidas de una relación causal entre la toma de antibióticos y el asma en los humanos, y pone de relieve la necesidad de un consumo prudente de antibióticos como estrategia para reducir los índices de asma.

REPARACIÓN DE LA MICROBIOTA, ¿LO HEMOS CONSEGUIDO?

Las consecuencias negativas de la disbiosis en los primeros años de vida justifican la continuidad de las investigaciones, pero también la toma de medidas. La disminución de las tasas de cesáreas, de la alimentación con leche artificial y de la prescripción de antibióticos, aunque son un objetivo respetable, tienen un potencial limitado de ser estrategias exitosas, dadas las necesidades de la sociedad. Sin embargo, ha habido varios intentos de restauración del microbioma, con resultados dispares. Se han probado dos métodos de restauración del ecosistema en partos con cesáreas programadas: la siembra vaginal y el trasplante de microbiota fecal (TMF). La siembra vaginal consiste en impregnar la piel o la boca del recién nacido con secreciones vaginales tomadas de la madre. Los tres ensayos de siembra vaginal publicados actualmente han demostrado que este método no restaura la microbiota del parto por cesárea para obtener una microbiota que se asemeje a la de un parto vaginal [8]. En cambio, un TMF de madre a hijo (realizado una vez durante la primera toma de leche) fue suficiente para corregir el microbioma del parto por cesárea [13]. Sin embargo, aunque los autores realizaron un cribado patógeno en las muestras de TMF, esta controvertida práctica conlleva un riesgo de infección innecesario para un recién nacido que por lo demás está sano, y es poco probable que se convierta en una opción terapéutica.

La toma de prebióticos y probióticos puede ofrecer un método más práctico y viable para la restauración del microbioma, especialmente si se fundamenta en los estudios resumidos más arriba. Un estudio reciente ha demostrado que la reducción de bifidobacterias y de genes que utilizan OLM podría mejorarse mediante la combinación de una administración de una cepa de *B. infantis* y la lactancia materna [14]. Esta estrategia también redujo las respuestas proinflamatorias que derivan en alergia al cabo de un año, lo que demuestra la existencia de mecanismos inmunitarios beneficiosos a largo plazo. A pesar de todo, no hay pruebas suficientes que demuestren que las estrategias actuales de restauración del microbioma ayudarán a reducir las alarmantes tasas de ENT pediátricas.

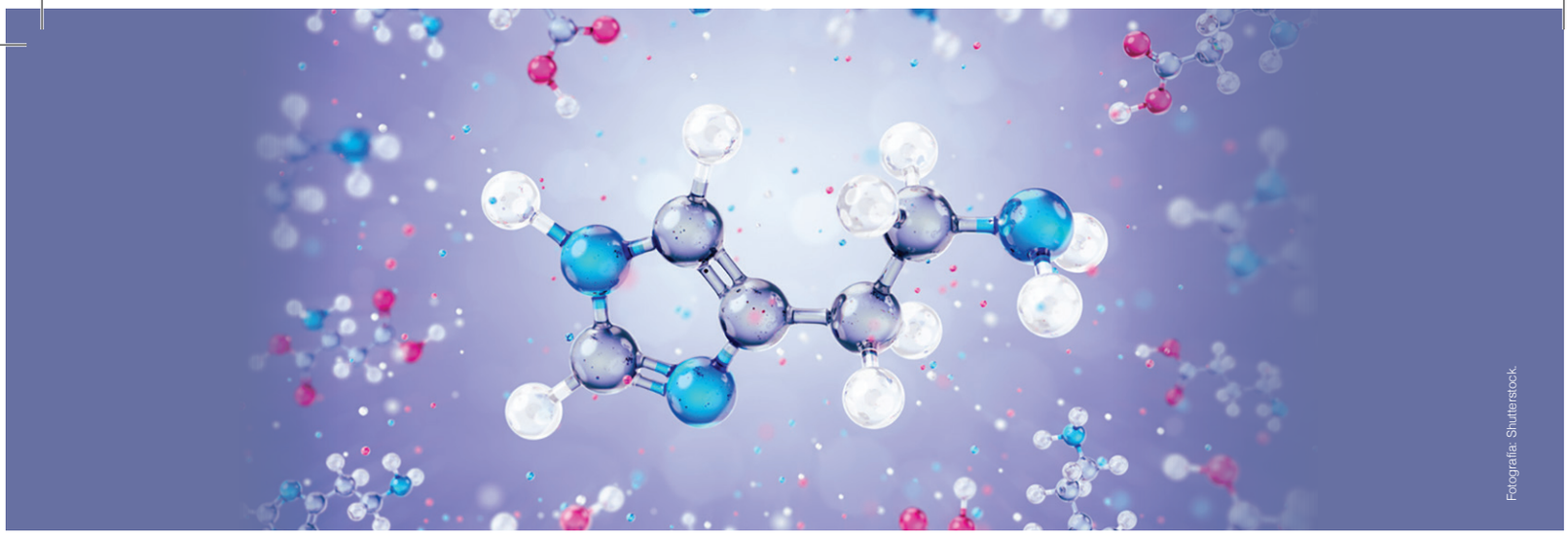
Fotografía: Shutterstock

CONCLUSIÓN

El microbioma de los primeros años de vida es un componente integral de la salud infantil. Nuestro conocimiento de los patrones de la composición y de la funcionalidad de la colonización temprana, así como de los factores que refuerzan o perturban estos patrones ha aumentado considerablemente. En cambio, los mecanismos que explican cómo la disbiosis contribuye a la patogénesis de las enfermedades son poco conocidos. Las medidas fundamentadas en el funcionamiento del ecosistema para restablecer las especies del microbioma del lactante perdidas a causa de la toma de antibióticos, el parto por cesárea o la alimentación con leche artificial, así como sus sustratos nutricionales, pueden ser medidas eficaces. Sin embargo, las estrategias actuales de restauración del microbioma son insuficientes, y aún no se ha demostrado que sean eficaces para reducir el riesgo de ENT. Este es el próximo paso decisivo para impulsar cambios en las políticas y prácticas médicas.

Fuentes

• **1**. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of Early-Life Gut Microbial Colonization during Human Immune Development: An Ecological Perspective. *Front Immunol* 2017; 8: 788. • **2**. Fukuda S, Toh H, Hase K, *et al.* Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-7. • **3**. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, *et al.* Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307: 1955-9. • **4**. Telesford KM, Yan W, Ochoa-Reparaz J, *et al.* A commensal symbiotic factor derived from Bacteroides fragilis promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes* 2015; 6: 234-42. • **5**. Penders J, Thijs C, Vink C, *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21. • **6**. Thurl S, Munzert M, Boehm G, *et al.* Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev* 2017; 75: 920-33. • **7**. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, *et al.* Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res* 2015; 77: 229-35. • **8**. Korpela K, de Vos WM. Infant gut microbiota restoration: state of the art. Gut Microbes 2022; 14: 2118811. • **9**. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, *et al.* Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-18. • **10**. Korpela K, Salonen A, Saxen H, *et al.* Antibiotics in early life associate with specific gut microbiota signatures in a prospective longitudinal infant cohort. *Pediatr Res* 2020; 88: 438-43. • **11**. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, *et al.* Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2022; 85: 213-300. • **12**. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, *et al.* Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1094-105. • **13**. Korpela K, Helve O, Kolho KL, *et al.* Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study. Cell 2020; 183: 324-34.e5. • **14**. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, *et al.* Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell* 2021; 184: 3884-98.e11. • **15**. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, *et al.* A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017; 5: 48.



Fotografía: Shutterstock.

ARTÍCULO COMENTADO
ADULTO

LA PRODUCCIÓN DE HISTAMINA POR LA MICROBIOTA INTESTINAL PROVOCA UNA HIPERALGESIA VISCERAL A TRAVÉS DEL RECEPTOR 4 DE LA HISTAMINA EN LOS RATONES

Comentario del artículo de De Palma G., Shimbori C. et al. (Science Translational Medicine 2022) [1]

Se ha relacionado a la microbiota intestinal en el dolor crónico, incluso en el síndrome del intestino irritable (SII), pero los mecanismos fisiopatológicos específicos siguen sin estar claros. En este artículo, los autores han demostrado que la disminución de la ingesta de carbohidratos fermentables mejoraba el dolor abdominal en pacientes con SII, lo que se acompañaba de modificaciones de la microbiota intestinal y de una reducción de las concentraciones de histamina en la orina. Después, se estudió la función de las bacterias intestinales y del mediador neuroactivo histamina en la hipersensibilidad visceral empleando a ratones axénicos colonizados con la microbiota fecal de pacientes con SII. De entre estos ratones, los que tenían una histamina en la orina elevada, presentaban una hiperalgesia visceral y una activación de los mastocitos. Cuando estos ratones se alimentaron con una dieta que contenía una cantidad reducida de carbohidratos fermentables, se observó en los animales una reducción de la hipersensibilidad visceral y de la acumulación de mastocitos en el colon. A continuación, los autores observaron que la microbiota fecal de pacientes con SII con altos niveles de histamina en la orina producía grandes cantidades de histamina *in vitro*. Los autores identificaron *Klebsiella aerogenes*, portadora de una variante del gen de la histidina descarboxilasa, como productora principal de esta histamina. Esta cepa bacteriana era muy abundante en la microbiota fecal de pacientes con SII provenientes de tres cohortes independientes en comparación con personas sanas. El bloqueo farmacológico del receptor 4 de la histamina *in vivo* permitió inhibir la hipersensibilidad visceral y disminuir la acumulación de mastocitos en el colon de ratones axénicos colonizados por microbiota fecal de pacientes con SII que producían gran cantidad de histamina. Estos resultados sugieren que estrategias terapéuticas dirigidas contra la histamina bacteriana podrían ayudar a tratar la hiperalgesia visceral en un subgrupo de pacientes con SII que sufran dolores abdominales crónicos.

Por el Prof. Harry Sokol

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

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

Se ha relacionado a la microbiota intestinal en la fisiopatología de ciertos trastornos dolorosos crónicos, en concreto el dolor asociado al síndrome del intestino irritable (SII), y la fibromialgia [2]. Esta hipótesis se basa en gran parte en estudios que demuestran una asociación entre el nivel de dolor y las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, en las diferencias entre los umbrales de dolor de ratones criados de manera convencional y ratones axénicos, que se normalizan tras la colonización bacteriana, o en la capacidad de las bacterias para producir metabolitos neuroactivos *in vitro* [3]. Sin embargo, faltan datos que demuestren la causalidad y los mecanismos precisos que subyacen al dolor visceral inducido por la microbiota intestinal, así como la identificación de las especies bacterianas específicas implicadas. Los autores de este artículo observaron anteriormente que el dolor abdominal en pacientes con SII mejoraba tras la restricción de la ingesta de carbohidratos fermentables. Esta mejora se asociaba a cambios en los perfiles de la microbiota intestinal y a concentraciones más bajas de histamina en la orina [2], un conocido mediador implicado en la hipersensibilidad visceral [4]. En el presente artículo, los autores han estudiado las funciones de la microbiota intestinal que desencadenan la producción de histamina y la hipersensibilidad visceral utilizando ratones axénicos colonizados por la microbiota fecal de pacientes con SII o de personas sanas.

PUNTOS CLAVE

- La microbiota intestinal está implicada en el dolor crónico durante el SII.
- En el contexto de una alimentación rica en carbohidratos fermentables, algunas bacterias de la microbiota, como *Klebsiella aerogenes* contribuyen a la producción de histamina.
- La histamina producida por la microbiota desempeña una función en la hipersensibilidad visceral al promover el reclutamiento de mastocitos, mediante la activación del receptor H_4.
- El bloqueo farmacológico del receptor 4 de la histamina *in vivo* permite inhibir la hipersensibilidad visceral y disminuir la acumulación de mastocitos en el colon de los ratones axénicos colonizados por la microbiota fecal en pacientes con SII que producen gran cantidad de histamina. Estos resultados sugieren que las estrategias terapéuticas dirigidas contra la histamina bacteriana podrían ayudar a tratar la hiperalgesia visceral en un subgrupo de pacientes con SII que tengan dolores abdominales crónicos.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

En primer lugar se observó una correlación positiva entre la gravedad del dolor visceral y la concentración de histamina en la orina en una cohorte de pacientes con SII.

La hipersensibilidad visceral y la mecanosensibilidad intestinal, evaluada por la medición del potencial de acción en los nervios aferentes del colon, era más elevada en los ratones axénicos colonizados con la microbiota fecal de pacientes con SII con altos niveles de histamina en la orina en comparación con los colonizados con una microbiota asociada a bajos niveles de histamina en la orina. En efecto, se observó que la microbiota era la responsable de la producción de histamina en los pacientes con SII y de los altos niveles de este metabolito en la orina (**Figura 1**). Además, una dieta pobre en carbohidratos fermentables redujo la hipersensibilidad visceral provocada por la histamina.

Mediante un enfoque culturómico, se identificó la bacteria *Klebsiella* como la principal productora de histamina en los pacientes con SII que presentaban altos niveles de esta molécula en la orina.

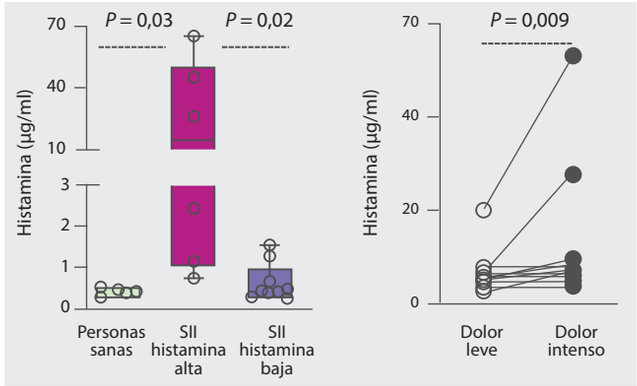
En comparación con las personas sanas, los pacientes con SII presentaban una prevalencia más elevada de *K. aerogenes* y una abundancia relativa más elevada del gen de la *histidina decarboxylasa* (*hdc*), responsable de la producción de histamina. Desde un punto de vista mecanístico, la histamina producida por *K. aerogenes* estaba implicada en el reclutamiento de los mastocitos, por lo que influía en el fenotipo de dolor en los ratones. La expresión de H_4R (receptor 4 de la histamina) aumentaba en el colon de ratones colonizados por la microbiota fecal de pacientes con SII que presentaban altos niveles de histamina en la orina. *In vitro*, el bloqueo de H_4R bloqueaba la quimiotaxis de los mastocitos. Por último, *in vivo*, el bloqueo de H_4R redujo las respuestas visceromotoras a la distensión colorrectal de los ratones colonizados con la microbiota fecal de pacientes con SII que presentaban altos niveles de histamina en la orina.

▼ FIGURA 1

La microbiota intestinal de pacientes con SII y niveles elevados de histamina en la orina produce grandes cantidades de histamina *in vitro*.

A Producción de histamina en el contenido cecal de ratones colonizados con microbiota de pacientes con SII que presentan o no niveles elevados de histamina en la orina.

B Producción de histamina *in vitro* por la microbiota fecal de pacientes con SII en función del nivel de dolor.



¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio demuestra la función específica de la producción de histamina por ciertas bacterias de la microbiota intestinal en los síntomas dolorosos de un subgrupo de pacientes con SII, en el contexto de una alimentación rica en carbohidratos fermentables. Esto sugiere que la distensión intestinal relacionada con la producción de gases no es el principal desencadenante nociceptivo en estos pacientes. La identificación de *K. aerogenes*, o de otras bacterias productoras de histamina, podría guiar las recomendaciones dietéticas, los tratamientos dirigidos a la microbiota o el uso de antagonistas de los receptores H_4 en un subgrupo de pacientes con SII.

CONCLUSIÓN

La microbiota está implicada en el dolor visceral en trascurso del SII. En un subgrupo de pacientes, esto está relacionado con la producción de histamina en el contexto de una alimentación rica en carbohidratos fermentables. Actuar frente a las bacterias productoras de histamina o bloquear el receptor H_4 podría ser una estrategia terapéutica para estos pacientes.

Fuentes

• **1**. De Palma G, Shimbori C, Reed DE, *et al*. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med* 2022 ; 14 : eabj1895. • **2**. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, *et al*. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut* 2017 ; 66 : 1241-51. • **3**. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* 2014 ; 5 : 381–9. • **4**. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, *et al*. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 636-47.

Fotografía: Shutterstock.

ARTÍCULO COMENTADO
NIÑO

LOS ENRIQUECEDORES DE LA LECHE MATERNA MODIFICAN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA GASTROINTESTINAL EN LOS LACTANTES CON UN PESO AL NACER MUY BAJO

Comentario sobre el artículo original de Asbury et al. (Cell Host Microbe) [1]

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

Los enriquecedores se añaden a la leche materna para favorecer el desarrollo de los lactantes con un muy bajo peso al nacer. Actualmente, se administran principalmente enriquecedores derivados de leche de vaca (EDLV), pero hay un interés cada vez mayor por utilizar enriquecedores derivados de leche humana (EDLH). Aunque son beneficiosos para el crecimiento, sus efectos sobre la microbiota gastrointestinal no están claros. Este ensayo clínico aleatorizado con triple ciego (NCT02137473) ha probado cómo el enriquecimiento con nutrientes de leche humana por HMBF (*human-milk-based fortifiers,* enriquecedores a base de leche humana) en comparación con los BMBF (*bovine-milk-based fortifiers*, enriquecedores a base de leche de vaca) afectaba a la microbiota intestinal de bebés que pesaban menos de 1250 g al nacer durante la hospitalización. Los resultados ponen de relieve el efecto de los enriquecedores en la microbiota de lactantes de muy bajo peso al nacer durante un período decisivo de su desarrollo.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

Actualmente se reconoce que la leche materna (LM) es la mejor elección para alimentar a un recién nacido, y en particular si ha nacido con un muy bajo peso < 1250 g (MBPN). En las unidades de cuidados intensivos, cuando la lactancia materna es imposible, se recomienda recurrir a la donación de leche humana pasteurizada (LHP) a través de un banco de leche. Además, a menudo suele ser necesario enriquecer la LM o la LHP para garantizar un crecimiento óptimo. Esto se suele realizar con enriquecedores derivados de leche de vaca (EDLV) y, más recientemente, con enriquecedores derivados de leche humana (EDLH).

Por otro lado, se sabe que los recién nacidos de MBPN tienen una microbiota intestinal anormal. Sin embargo, no se sabe cómo se podría mejorar la composición de esta microbiota intestinal con los nutrientes utilizados actualmente en recién nacidos de MBPN.

Es necesario hacer estudios clínicos para determinar las repercusiones de estos distintos enriquecimientos en la microbiota intestinal de los recién nacidos de MBPN.

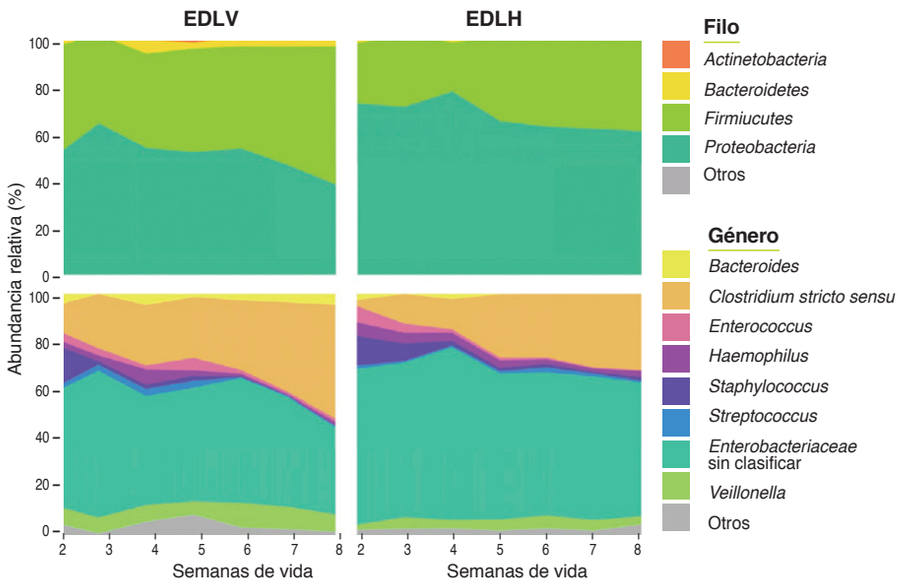
¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

El estudio aleatorizado controlado OptiMom incluyó a 119 recién nacidos con un peso al nacer de < 1250 g, 56 EDLV y 63 EDLH. La mediana del término y del peso al nacer fue de 880 g y 27,9 semanas, sin diferencias en los distintos parámetros de los 2 grupos.

Los recién nacidos EDLH tenían una menor diversidad microbiana (índice de Shannon) ($p < 0,005$). Hubo un predominio de *Proteobacteria* y de *Firmicutes* en los 2 grupos, con una mayor abundancia relativa de *Proteobacteria* ($p = 0,0003$) como *Enterobacteriaceae* sin clasificar ($p = 0,005$) y menor abundancia de *Firmicutes* ($p = 0,001$) como *Clostridium stricto sensu* ($p= 0,04$) en EDLH que en EDLV (**Figura 1**). La abundancia bacteriana aumentó a lo largo del tiempo de manera regular en el grupo EDLV mientras que sufrió pocos cambios en el grupo EDLH ($p= 0,03$). La abundancia relativa de *Clostridium stricto sensu* ($p = 0,04$) era más alta en los recién nacidos con EDLV en comparación con EDLH y la de *Enterobacteriaceae* sin clasificar más baja ($p = 0,005$) (**Figura 2**). Tras la normalización de la abundancia de los taxones, aparecieron otras diferencias entre los géneros, con concentraciones más altas de *Eubacteriaceae* sin clasificar ($p < 0,0001$), *Streptococcus* ($p = 0,0002$) y *Staphylococcus* ($p = 0,002$), y más bajas de *Clostridium stricto sensu* ($p = 0,04$) en los recién nacidos con EDLH en comparación con EDLV. Estos cambios en la abundancia bacteriana se asociaron a cambios en las funciones microbianas. Por último, era posible predecir el tipo de enriquece-

▼ FIGURA 1

Abundancia relativa de taxones bacterianos entre los grupos de enriquecedores derivados de leche humana (EDLH) o de leche de vaca (EDLV), a lo largo del tiempo.



dor administrado en función de las abundancias microbianas de las heces.

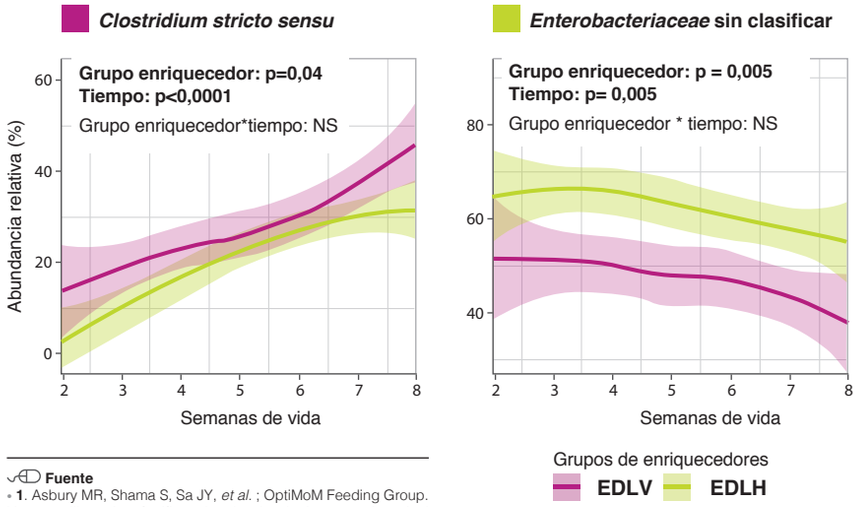
Los autores se interesaron por los efectos de los volúmenes de leche. En los 2 grupos, los mayores volúmenes de LM durante 3 días se asociaron con una mayor diversidad alfa, pero sin relación con la densidad bacteriana total. Con mayores volúmenes de LM, se observó una mayor abundancia relativa y normalizada de *Veillonella* en los 2 grupos, y de *Streptococcus* en el grupo EDLV. Se encontró una relación positiva entre volúmenes de LM y concentraciones de *Staphylococcus* en el grupo EDLH, y con *Eubacteriaceae* sin clasificar en el grupo EDLV.

Los volúmenes de LHP solo se asociaron a una mayor diversidad en el grupo EDLV, al igual que la densidad bacteriana. De la misma manera, se encontró una menor abundancia relativa y normalizada de *Eubacteriaceae* sin clasificar, *Streptococcus*, y mayor de *Clostridium stricto sensu* en los recién nacidos EDLV con volúmenes de LHP más altos.

Los volúmenes más altos de EDLV se relacionaban positivamente con la diversidad y la densidad bacterianas en el grupo EDLV, pero no en el grupo EDLH. Los volúmenes de EDLV se asociaron positivamente a abundancias relativas y normalizadas de *Firmicutes* y de *Clostridium stricto sensu*, mientras que los volúmenes de EDLH se asociaron positivamente a las abundancias relativas y normalizadas de *Clostridium stricto sensu* y negativamente a las de *Staphylococcus*.

▼ FIGURA 2

Abundancia relativa de géneros bacterianos en función de los enriquecedores, expresada en densidad media a lo largo del tiempo (línea) e intervalo de confianza del 95 % (zonas coloreadas).



Fuente

• **1**. Asbury MR, Shama S, Sa JY, *et al.* ; OptiMoM Feeding Group. Human milk nutrient fortifiers alter the developing gastrointestinal microbiota of very-low-birth-weight infants. *Cell Host Microbe* 2022; 30: 1328-39.e5.

PUNTO CLAVE

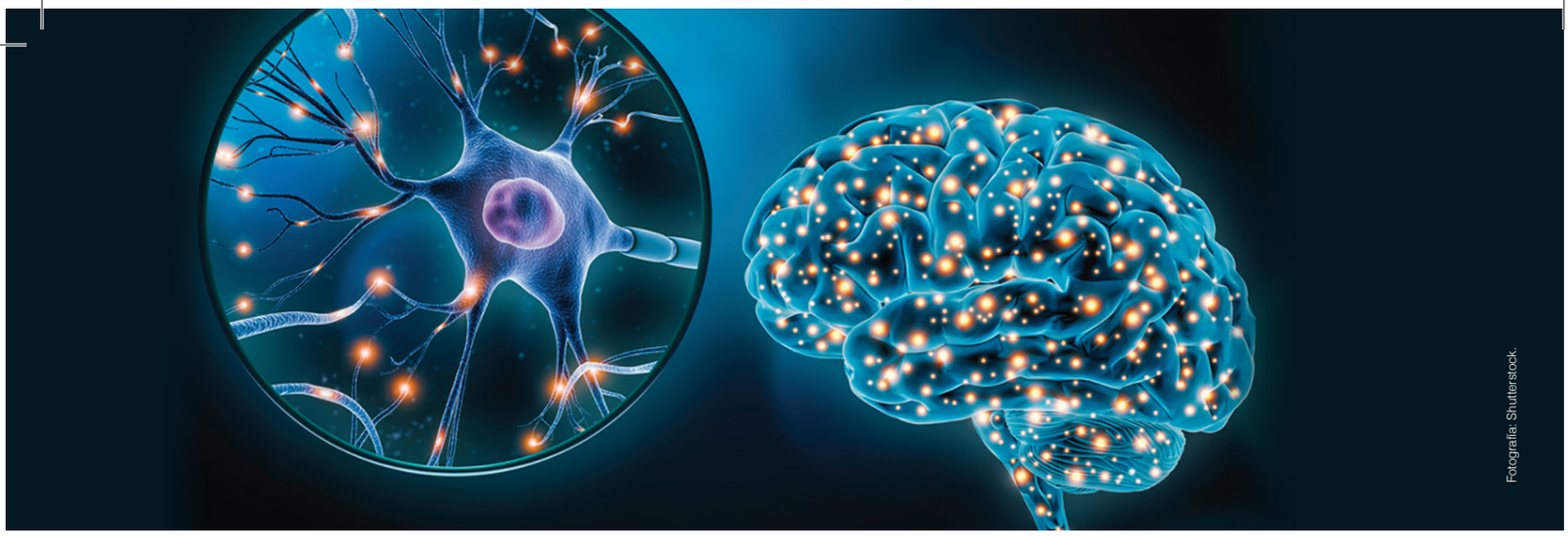
- En la alimentación de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, el uso de enriquecedores derivados de leche humana o de leche de vaca modifica de manera diferente la composición bacteriana de la microbiota intestinal durante las primeras semanas de vida

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

Este estudio demuestra que es importante entender el impacto de los distintos nutrientes utilizados en la microbiota intestinal de los recién nacidos de MBPN, para conseguir un efecto beneficioso en su salud a corto y largo plazo.

CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra que los enriquecedores nutricionales modifican el desarrollo de la microbiota intestinal en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Además, existen asociaciones entre las cantidades de los componentes de la nutrición enteral de estos bebés, LM y LHP y las comunidades bacterianas.



Fotografía: Shutterstock.

ENFOQUE EN...

EL EJE INTESTINO-CEREBRO

Comentario sobre el artículo de Gabanyi et al. (Science 2022) [1]

La microbiota influye en el metabolismo, y datos recientes han relacionado las bacterias intestinales con comportamientos alimentarios de los ratones. Definir las vías intestino-cerebro que relacionan los compuestos microbianos con los procesos neuronales que afectan al apetito es un reto en este campo. En el estudio que nos ocupa, Gabanyi y sus colaboradores identificaron un papel funcional para Nod2, un receptor de reconocimiento de patrones para los muropéptidos bacterianos, unos componentes de la pared celular de las bacterias, en la regulación del apetito y la termorregulación en ratones hembra de edad avanzada. Los autores descubrieron que los muropéptidos se acumulan en el cerebro de ratones viejos y regulan la actividad de las neuronas inhibidoras del núcleo arqueado del hipotálamo. La insuficiencia provocada de Nod2 en estas neuronas provoca un mayor apetito, un aumento de peso y una reducción de la respuesta de la temperatura corporal que depende de la presencia de la microbiota. Estos resultados sugieren que la regulación de la actividad neuronal por la señalización de Nod2 en el cerebro influye en los comportamientos complejos de los ratones y justifica más investigaciones en el futuro.

¿QUÉ SE SABE YA SOBRE ESTE TEMA?

La ingesta de alimentos es fundamental para la supervivencia de los animales, y la regulación inadecuada del comportamiento alimentario desencadena graves consecuencias metabólicas y psiquiátricas, como la obesidad y la anorexia [2]. En la ingesta de alimentos intervienen procesos complejos que van desde el procesamiento y la absorción de nutrientes en el intestino y su periferia hasta el sistema nervioso central, que regula el apetito y dirige la alimentación. Gran parte de la atención en el campo de la biología del apetito se ha centrado en la caracterización de los circuitos neuronales implicados en la alimentación, como las neuronas que expresan el péptido relacionado con el agutí (AgRP) en el núcleo arqueado del hipotálamo y que son necesarias para la alimentación homeostática [3]. Más recientemente, se ha demostrado que el intestino y los microbios que residen en él regulan el metabolismo [4] y ciertos aspectos del comportamiento alimentario [5]. No se ha determinado si los compuestos producidos por los microbios influyen en el apetito. Los ácidos grasos de cadena corta, como subproducto de la fermentación microbiana, reducen la ingesta de alimentos en ratones [6]. Sin embargo, hasta el momento no se había demostrado una vía intestino-cerebro que relacionara los compuestos microbianos con los procesos neuronales que regulan el apetito y el comportamiento alimentario. Se ha sugerido que el receptor de reconocimiento de patrones microbianos Nod2 interviene en la alimentación, ya que los ratones con el gen Nod2 inactivado muestran un mayor aumento de peso cuando se les alimenta con una dieta con alto contenido de grasas [7]. Además, el componente de señalización de Nod2, el factor nuclear kB (NFkB) se expresa en las neuronas del hipotálamo, y su activación hipotalámica regula el equilibrio energético [8]. Esto sugiere que el hipotálamo puede presentar un punto de integración único para las señales derivadas del microbioma y los comportamientos alimentarios.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES RESULTADOS APORTADOS POR ESTE ESTUDIO?

Los autores demostraron que la activación de la señalización de Nod2 en el hipotálamo afectaba al comportamiento alimentario y termorregulador de los ratones (**Figura 1**). Se descubrió que Nod2 se expresaba en las neuronas en múltiples regiones del cerebro de los ratones, como el cuerpo estriado, el tálamo y el hipotálamo. A continuación, los autores investigaron si los muropéptidos radiomarcados podían llegar al cerebro cuando se introducían por el tubo gastrointestinal directamente o a través de bacterias radiomarcadas. Ambos métodos de administración dieron lugar a la acumulación de muropéptidos en el cerebro.

Para investigar el papel funcional de Nod2 en las neuronas, se utilizaron modelos de ratones con genes inactivados secundarios cuyo objetivo era la inhibición de Nod2 para demostrar que los ratones hembra de edad avanzada con Nod2 suprimido en las neuronas inhibidoras que expresan el transportador vesicular de GABA (Vgat/Slc32a1) presentan un aumento de peso y un control desregulado de la temperatura. La medición de la expresión de Fos en el cerebro reveló que los ratones hembra de mayor edad presentan una mayor actividad neuronal en las regiones del núcleo arqueado y dorsomedial del hipotálamo. A continuación, los autores inyectaron virus adenoasociados (AAV) que expresan ECR en ratones Nod2flox para eliminar la expresión de Nod2 localmente en las neuronas inhibidoras del núcleo arqueado del hipotálamo, lo que ha demostrado que la insuficiencia de Nod2 en las neuronas hipotalámicas era suficiente para provocar cambios de peso y desregulación de la temperatura (**Figura 2**).

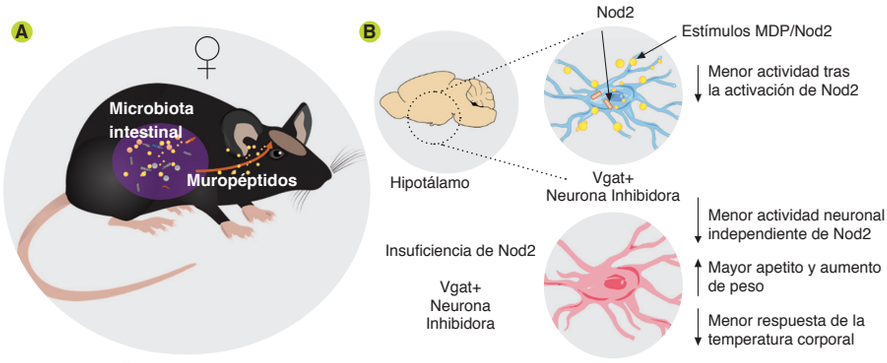
Por el Prof. Sarkis K. Mazmanian, John W. Bostick, Nadia Suryawinata

Biología e Ingeniería Biológica, Instituto Tecnológico de California, Pasadena, CA, USA

▼ FIGURA 1

La señalización de Nod2 en el hipotálamo regula la función cerebral y el metabolismo.

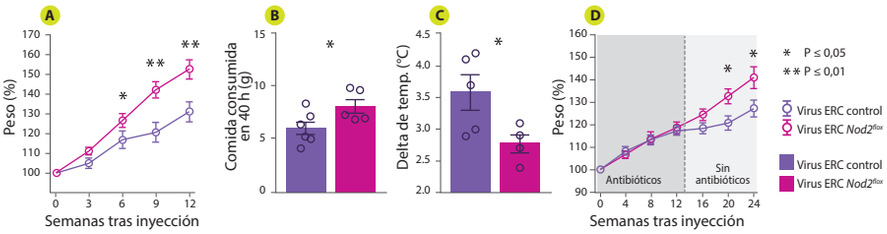
A. Los muropéptidos derivados del microbioma se acumulan en el cerebro de ratones hembra de edad avanzada.
B. La insuficiencia de Nod2 en las neuronas inhibidoras Vgat+ del hipotálamo provoca un aumento de peso y una desregulación de la temperatura en ratones hembra de edad avanzada.



▼ FIGURA 2

Las neuronas inhibidoras del hipotálamo que expresan Nod2 regulan el peso y la temperatura.

A. La inactivación de Nod2 en las neuronas inhibidoras Vgat+ del núcleo arqueado del hipotálamo (ARC) (rosa) de ratones hembra de edad avanzada provoca un aumento de peso, en comparación con los ratones control (azul).
B. Los ratones hembra con ARC-Nod2 inactivado consumen más comida en comparación con los ratones control.
C. Los ratones hembra con ARC-Nod2 inactivado presentan una mayor variación en la temperatura corporal en comparación con los ratones control.
D. Los ratones hembra con ARC-Nod2 inactivado ganan más peso tras el tratamiento con antibióticos en comparación con los ratones control.



Por último, para examinar la función de la microbiota en los cambios relacionados con Nod2 en la regulación del apetito y de la temperatura, los autores trataron a ratones con Nod2 específico de las neuronas del hipotálamo inactivado con antibióticos de amplio espectro. En los ratones con insuficiencia de Nod2 en el hipotálamo que recibieron un tratamiento con antibióticos se observó un apetito y un aumento de peso normales hasta la retirada de los antibióticos, momento en el que presentaron un mayor apetito y un aumento de peso en comparación con los ratones testigo sin insuficiencia de Nod2. Estos datos sugieren que los productos derivados de la microbiota pueden modular el apetito en los ratones hembra mediante un mecanismo dependiente de Nod2.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LA PRÁCTICA?

En este interesante y novedoso trabajo, Gabanyi *et al.* han identificado un papel funcional para la expresión de Nod2 en las neuronas del hipotálamo para la regulación del apetito y de la temperatura en ratones hembra de edad avanzada, pero no en ratones macho. Aún hay que esclarecer los mecanismos celulares y moleculares que determinan este efecto. Las diferencias debidas al sexo en la composición del microbioma pueden desempeñar una función en las disimilitudes en la respuesta ante la insuficiencia neuronal de Nod2. Sin embargo, los autores no investigaron la composición microbiana. Por otra parte, además de los muropéptidos, existen otros productos derivados de los microbios y estímulos endógenos que pueden regular la expresión o la activación de Nod2 [9], aunque no se tratan en este estudio. Se necesitan más datos para distinguir la actividad y la contribución de estos estímulos alternativos de los muropéptidos. Otros posibles factores que contribuyen a los resultados que se recogen en el trabajo pueden ser el aumento de la permeabilidad del intestino y de la barrera hematoencefálica que se produce con la edad, que posiblemente permita que un mayor número de moléculas derivadas de los microbios entren en la circulación desde el intestino y se acumulen en el cerebro [10]. Se necesitan más investigaciones para aclarar la función que desempeña el sexo y la edad en los fenotipos observados.

PUNTOS CLAVE

- Nod2 se expresa en las neuronas en múltiples regiones del cerebro de los ratones, como el cuerpo estriado, el tálamo y el hipotálamo
- Los ligandos de Nod2, como los muropéptidos, se acumulan en el cerebro de los ratones más mayores
- La actividad de las neuronas inhibidoras del hipotálamo está regulada por la expresión de Nod2
- La regulación del apetito y la temperatura se altera en ratones hembra de edad avanzada con insuficiencia de Nod2

CONCLUSIÓN

Este estudio señala que la insuficiencia de Nod2 en las neuronas del hipotálamo basta para provocar cambios en la regulación del apetito y la temperatura en ratones hembra de edad avanzada. Para validar estos fascinantes hallazgos es necesario repetirlos en ratones y llevar a cabo trabajos en humanos.

Fuentes

• **1**. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, *et al.* Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science* 2022; 376: eabj3986. • **2**. Gautron L, Elmquist JK, Williams KW. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies. *Cell* 2015; 161: 133-45. • **3**. Chen Y, Lin YC, Kuo TW, Knight ZA. Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits. *Cell* 2015; 160: 829-41. • **4**. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, *et al.* Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun* 2018; 9: 2872. • **5**. Yu KB, Hsiao EY. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. J Clin Invest 2021; 131: 143772. • **6**. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, *et al.* The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014; 5: 3611. • **7**. Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K, Rudick CN, Dziarski R, Gupta D. Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Sci Rep* 2017; 7: 548. • **8**. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell* 2008; 135: 61-73. • **9**. Kuss-Duerkop SK, Keestra-Gounder AM. NOD1 and NOD2 Activation by Diverse Stimuli: a Possible Role for Sensing Pathogen-Induced Endoplasmic Reticulum Stress. *Infect Immun* 2020; 88: e00898-19. • **10**. Mossad O, Batut B, Yilmaz B, *et al.* Gut microbiota drives age-related oxidative stress and mitochondrial damage in microglia via the metabolite N6-carboxymethyllysine. *Nat Neurosci* 2022; 25: 295-305.

ueg week
VIRTUAL 2022

DE VUELTA DEL CONGRESO

LO MÁS DESTACADO DE LA UEGW

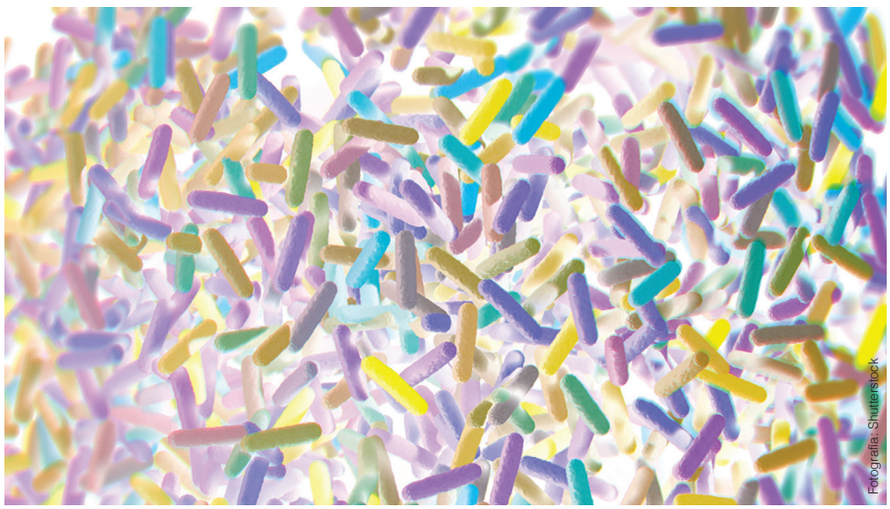
Por el Dr. Lucas Wauters
Gastroenterología y Hepatología, Hospitales Universitarios de Lovaina, Lovaina, Bélgica

OCTUBRE 2022

Tras dos años de ediciones virtuales, la UEG Week 2022 no solo se celebró de manera presencial (en Viena), sino que ha sido el primer congreso híbrido. Con más de 10 000 inscritos (de los cuales el 19 % en la modalidad virtual), se trata del mayor congreso europeo y el "mejor de gastroenterología del mundo", según la organización y personas destacadas. Muchos de los temas más destacados se centraron en el microbioma, de los cuales se comentará una selección a continuación.

UN VISTAZO AL MICROBIOMA SANO

A pesar de estar programada para el último día, la elevada asistencia de público a la sesión sobre "El microbioma como modulador de la función intestinal" se explica fácilmente por los expertos seleccionados. Presidida por el profesor Harry Sokol (París, Francia) y el profesor Tim Vanuytsel (Lovaina, Bélgica), la primera conferencia del profesor Jeroen Raes del Centro de Microbiología VIB (Lovaina, Bélgica) se centró en el microbioma intestinal sano. Afirmó que una definición de la variación normal de la microbiota es fundamental para permitir un diagnóstico sólido, pero que ni siquiera sabemos qué significa una microflora saludable. De hecho, solo el <10 % de la variación de la microbiota se pudo explicar por factores relacionados con el anfitrión y el entorno, en el análisis demográfico del Proyecto Flamenco de la Microflora Intestinal [1]. Demostró que muchas de estas variantes se repitieron en el Proyecto Holandés del Microbioma, que, recientemente, confirmó los importantes efectos del entorno y la cohabitación [2].



Fotografía: Shutterstock

Además de la elevada variabilidad interindividual, el profesor Raes demostró con pruebas la presencia de una variación sustancial, en una misma persona, de la presencia cuantitativa de géneros microbianos [3]. Explicó que el tiempo de tránsito intestinal no solo era la principal variable de confusión para la composición de la microbiota, sino que también era el factor que explica la variación temporal en personas sanas. Mientras que los enterotipos (composiciones preferidas de comunidades) se mantuvieron relativamente estables, el profesor ilustró profusamente la naturaleza disbiótica del nuevo enterotipo con una elevada carga de *Bacteroides*

y baja carga microbiana o enterotipo B2. Además del valor diagnóstico de este marcador en diferentes enfermedades, presentó hallazgos sorprendentes sobre las estatinas como moduladoras del microbioma. Por último, hizo hincapié en la necesidad de más trabajos *in vitro* sobre los ecosistemas, puesto que la identificación y el aislamiento de especies y sus interacciones es fundamental para perfeccionar los tratamientos probióticos y el trasplante de microbiota fecal (TMF).

ENFOQUE EN LAS CEPAS MICROBIANAS Y LOS METABOLITOS

Como alternativa al trabajo *in vitro*, investigadores italianos presentaron una metagenómica mejorada a nivel de cepas o la identificación de subtipos de especies en relación con el TMF. En el primero de muchos resúmenes relevantes en la sesión sobre el "Microbioma intestinal como agente patógeno y terapéutico", se ilustraron muy bien los episodios de injerto o intercambio de cepas entre donantes y receptores de TMF para distintas enfermedades. Curiosamente, el éxito clínico del TMF se asoció con un mayor injerto de la cepa del donante, que mejoró todavía más con las múltiples vías de administración y después de la toma de antibióticos para enfermedades infecciosas [4]. Partiendo de estos hallazgos, la selección de donantes en el futuro no solo optimizará la composición de la microbiota, sino también la respuesta después del TMF, con protocolos específicos para diferentes enfermedades.

Durante la sesión principal sobre el microbioma, el profesor Nicolas Cenac (Toulouse, Francia) explicó detalladamente la función de los linopéptidos bacterianos en el síndrome del intestino irritable (SII), uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes. A partir de pruebas sobre las propiedades analgésicas de estos metabolitos, su grupo exploró la relación entre la disbiosis provocada por el estrés durante el embarazo y la aparición de hipersensibilidad visceral del colon (HVC), una característica del SII. Ilustró muy claramente que el estrés prenatal provocaba síntomas similares a los del SII en ratones, con una disminución de *Ligilactobacillus murinus*, que se asociaba a la HVC. Esto, condujo además a una menor producción de linopéptidos con ácido γ-aminobutírico (GABA), con reversión de la HVC después de la administración colónica en ratones. El profesor Cenac explicó que se necesitaba poder aplicarlo en humanos y que se confirmaba por una disminución de lipopétidos GABA en las heces de pacientes con SII. Los metabolitos microbianos son unos nuevos y emocionantes protagonistas en el SII, y se publicaron íntegramente después del congreso [5].

MICROBIOMA, DIETA MEDITERRÁNEA E INMUNOTERAPIA

En varios resúmenes importantes presentados en la UEG Week se trataron los posibles factores relacionados con el éxito de la inmunoterapia en el melanoma, un tipo de cáncer de piel. El doctor Johannes R. Björk (Groningen, Países Bajos) presentó un trabajo sobre los cambios en el microbioma intestinal en respuesta a la inmunoterapia. Como uno de los galardonados con el premio Top Abstract, abrió la segunda parte de la sesión inaugural mostrando pruebas sobre biomarcadores microbianos intestinales de referencia con valor pronóstico de respuesta. Sin embargo, explicó que aún no se ha explorado la dinámica de la microbiota a lo largo del tratamiento. A partir de un estudio multicéntrico de cohortes, su análisis longitudinal de muestras de heces repetidas demostró que las especies de la familia *Lachnospiraceae* aumentaban en los pacientes que respondían al tratamiento, mientras que las especies de la familia *Bacteroides* aumentaban en los que no respondían. Además de estos posibles nuevos objetivos (por ejemplo, para el TMF), los cambios de la microbiota en los afectados por la colitis causada por la inmunoterapia también pueden proporcionar marcadores de diagnóstico para el futuro.

Curiosamente, el aumento de productores de butirato en pacientes que respondieron al tratamiento sugirió que desempeñaban una función en la degradación de la fibra. Por lo tanto, los mismos grupos de investigadores de los Países Bajos y del Reino Unido se centraron en la función de la ingesta alimentaria en un análisis separado. Demostraron que los pacientes que respondían a la inmunoterapia eran más propensos a seguir una dieta mediterránea, que tiene un alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados, polifenoles y fibra. Además, había una menor probabilidad de sufrir efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario cuando había una ingesta de cereales integrales o legumbres, y una mayor probabilidad cuando había un elevado consumo de carne roja y procesada. Ensayos clínicos futuros permitirán ver si esto se traduce en beneficios en el tratamiento para distintos tipos de tumores, incluidos los cánceres gastrointestinales.

En conclusión, los importantes y novedosos hallazgos sobre las cepas microbianas, los metabolitos y la función de la alimentación han permitido avanzar en nuestra comprensión del microbioma intestinal en la enfermedad, al tiempo que se tienen en cuenta importantes variables de confusión (incluso en el microbioma sano).

Fotografía: Shutterstock

Fuentes

• **1**. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, *et al*. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* (80) 2016; 352: 560-4. • **2**. Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, *et al*. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature* 2022; 604: 732-9. • **3**. Vandeputte D, De Commer L, Tito RY, *et al*. Temporal variability in quantitative human gut microbiome profiles and implications for clinical research. *Nat Commun* 2021; 12. • **4**. Ianiro G, Punčochář M, Karcher N, *et al*. Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases. *Nat Med* 2022; 28. • **5**. Petitfils C, Maurel S, Payros G, *et al*. Identification of bacterial lipopeptides as key players in IBS. *Gut* 2022; Online ahead of print.

Fotografía: Shutterstock

REVISIÓN DE PRENSA

MICROBIOTA INTESTINAL

RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA GASTROINTESTINAL Y LA DINÁMICA DEL METABOLOMA Y EL DESENLACE CLÍNICO DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN NIÑOS

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

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) sirve para tratar numerosas patologías. Tras el TCPH pueden presentarse infecciones y la enfermedad injerto contra huésped, que son las principales causas de mortalidad. En la actualidad apenas se conoce el papel de la microbiota intestinal (MI) en los resultados adversos en niños tras un TCPH. En un estudio longitudinal, Vaitkute *et al.* comprobaron si el metaboloma fecal y el de la MI estaba asociado a los resultados clínicos en 64 niños pacientes de TCPH durante ~ 66 días de hospitalización.

Tras el TCPH, la diversidad alfa de la MI disminuyó. Se produjeron cambios en la composición de la MI y la mayoría de los pacientes no recuperaron la composición inicial de la MI. La MI se agrupa en diferentes tipos de estado comunitario [CST(s), por sus siglas en inglés]. El CST1 era frecuente antes del TCPH, y contenía en gran medida *Clostridium XlVa, Bacteroides* y *Lachnospiraceae*. La ausencia de nutrición parenteral total contribuyó al CST1. El CST2 era frecuente tras el TCPH y se caracterizaba por la abundancia de *Streptococcus* y *Staphylococcus*, así como por el uso de vancomicina y metronidazol. El CST3 también era común en el post-TCPH y contenía gran cantidad de *Enterococcus, Enterobacteriaceae* y *Escherichia*. El CST3 se asoció con un mayor riesgo de viremia, nutrición parenteral total y diversos antimicrobianos. Los análisis metabolómicos revelaron que el butirato fecal al inicio del estudio se relacionaba con un menor riesgo de viremia. Tras el TCPH, disminuyeron longitudinalmente el acetato y el butirato, y aumentó la glucosa.

Los taxones y metabolitos de la MI identificados pueden ser biomarcadores útiles para predecir el riesgo de complicaciones tras el TCPH. Ahora bien, es necesario realizar estudios longitudinales de mayor alcance.

Vaitkute G, Panic G, Alber DG, *et al.* Linking gastrointestinal microbiota and metabolome dynamics to clinical outcomes in paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Microbiome* 2022; 10: 89.

Fotografía: Shutterstock

UN ESTUDIO PROSPECTIVO DEL MICROBIOMA INTESTINAL DEL LACTANTE EN RELACIÓN CON LA REACCIÓN A LAS VACUNAS

El crecimiento de la microbiota intestinal (MI) en los primeros años de vida es imprescindible para el desarrollo del sistema inmunitario. Asimismo, la MI favorece la respuesta inmunitaria a las vacunas, como la de la poliomielitis. Sin embargo, la investigación en este campo sigue siendo escasa. Moroishi *et al.* reclutaron a 83 lactantes y estudiaron la composición y las funciones de la MI en los primeros años de vida (6 semanas de edad) en relación con la respuesta de anticuerpos del lactante al polisacárido capsular neumocócico (PCP, por sus siglas en inglés) y al toxoide tetánico (TT) en el primer año de edad.

Los análisis PERMANOVA de la composición por pares de la comunidad de la MI mostraron una escasa asociación con las respuestas a los anticuerpos de PCP y TT. En los análisis metagenómicos, los autores hallaron una asociación inversa entre la respuesta TT y *Aeriscardovia aeriphila*, en cambio, la asociación fue positiva con *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Streptococcus thermophilus,* y *Anaerococcus vaginalis* Sin embargo, solo *A. aeriphila* siguió siendo relevante tras la corrección de la tasa de descubrimiento falso (FDR, por sus siglas en

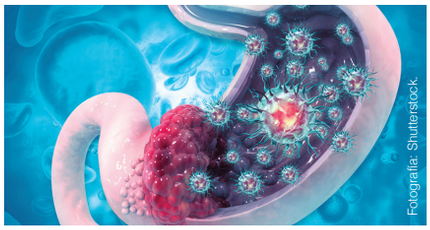
inglés). Menor respuesta a la vacuna neumocócica polisacarida asociada a nueve vías, como la biosíntesis de fenilalanina y la biosíntesis de desoxirribonucleótidos de pirimidina *de novo*. Por el contrario, las vías de biosíntesis de pantotenato y coenzima A III, degradación de ribonucleósidos de pirimidina, degradación de metilfosfonato II y biosíntesis de ribonucleótidos de pirimidina *de novo* se relacionaron con una mayor respuesta al PCP. Cinco vías se asociaron positivamente con la respuesta al TT, entre las que se incluyen en especial la biosíntesis de CDP-diacilglicerol I y II.

Según las conclusiones de este estudio, *A. aeriphila* podría servir de marcador de la respuesta al TT. Además, las funciones de la MI en los primeros años de vida pueden condicionar la respuesta vacunal del lactante.

Moroishi Y, Gui J, Nadeau KC, *et al.* A prospective study of the infant gut microbiome in relation to vaccine response. *Pediatr Res* 2022 [Epub ahead of print].

Fotografía: Shutterstock.

EL METAANÁLISIS DE LA MICROBIOTA DE LA MUCOSA REVELA FIRMAS MICROBIANAS UNIVERSALES Y DISBIOSIS EN LA CARCINOGÉNESIS GÁSTRICA


Fotografía: Shutterstock.

El cáncer de estómago (CG: cáncer gástrico) constituye la cuarta causa de muerte por cáncer. Los estadios de desarrollo del CG son la gastritis superficial (GS), la gastritis atrófica (GA), la metaplasia intestinal (MI), la displasia y el carcinoma gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* es un factor común en el CG que reduce la secreción de ácido estomacal, lo que permite el crecimiento excesivo de otros microbios que no son *H. pylori*. Los estudios sobre las asociaciones entre la microbiota gástrica y el CG han sido incongruentes. Liu *et al.* llevaron a cabo un metaanálisis de la microbiota gástrica a partir de seis estudios independientes para identificar firmas microbianas en el CG

La diversidad alfa era menor en el CG que en la GS, el GA y la MI. *Veillonella*, *Dialister*, *Granulicatella*, *Herbaspirillum*, *Comamonas*, *Chryseobacterium*, *Shewanella* y *Helicobacter* se identificaron recientemente en este estudio como biomarcadores universales que distinguen el CG de la GS. Además, los patobiontes oportunistas *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Veillonella*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus* abundaban más en el CG que en la SG. Por el contrario, la abundancia de *Bifidobacterium, Bacillus* y *Blautiaera* fue inferior.

Las funciones microbianas se dedujeron utilizando PICRUSt2. En comparación con la GS, la vía más enriquecida en el CG fue la maduración del peptidoglucano de la biosíntesis del peptidoglucano. La vía más reducida en el CG fue el ciclo del ácido tricarboxílico específico de *Helicobacter*, lo que concuerda con la escasa abundancia de *Helicobacter* en los pacientes con cáncer gástrico. Según los autores, *Helicobacter* parece afectar a la microbiota gástrica, ya que los pacientes *H. pylori*-negativos presentaban una mayor diversidad microbiana que los *H. pylori*-positivos.

En definitiva, el microbioma gástrico puede ser un biomarcador capaz de clasificar a los pacientes en los distintos estadios de la enfermedad.

Liu C, Ng SK, Ding Y, *et al.* Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Oncogene* 2022; 41: 3599-10.

MICROBIOTA CUTÁNEA

DERMATITIS ATÓPICA: LA MICROBIOTA CUTÁNEA A TRAVÉS DEL MICROSCOPIO

La dermatitis atópica (DA) es una afección cutánea inflamatoria compleja y multifactorial en la que intervienen la genética, el sistema inmunitario y los microbios. Por ejemplo, la piel de los pacientes con DA suele presentar una mayor abundancia de *Staphylococcus aureus*. Pero ¿qué ocurre con las comunidades fúngicas? Un estudio reciente ha esclarecido este ámbito tan desconocido.

Se recogieron muestras de piel de 16 pacientes con DA y 16 personas sanas en cuatro zonas cutáneas (pliegue antecubital, dorso del cuello, glabela y vértice). Con el fin de evaluar la evolución de la enfermedad, se tomaron muestras de los pacientes con DA en tres ocasiones (semanas 0, 2 y 4) y de los pacientes control en dos ocasiones (semanas 0 y 4).

Un análisis de las 320 muestras reveló que el hongo *Malassezia* predominaba en todos los pacientes, estuvieran sanos o enfermos. Sin embargo, en los pacientes que padecían DA grave, esta dominancia se vio reducida favoreciendo a hongos como *Candida* o *Debaryomyces*, lo que dio lugar a una mayor diversidad fúngica.

En cuanto a las bacterias, la DA se caracterizó por niveles más bajos de *Cutibacterium* y una mayor abundancia relativa de *Staphylococcus*, en concreto *S. aureus* y *S. epidermidis*. Una mayor presencia de *S. aureus* puede favorecer la proliferación de *Candida*, ya que se ha demostrado previamente una actividad sinérgica entre ambos microorganismos.

El estudio también mostró una relación entre la disbiosis cutánea y la gravedad de la DA: las comunidades bacterianas y fúngicas de los pacientes con DA grave diferían significativamente de las de los controles y los pacientes con un grado de la afección más leve o moderado. Las comunidades cutáneas de los dos últimos grupos (DA de leve a moderada y testigos) presentaban un aspecto general similar, con algunas diferencias en las comunidades bacterianas (más estafilococos y menos cutibacterias en la DA de leve a moderada frente a los no afectados por la DA). Por lo tanto, una disbiosis aguda de la microbiota es característica de las manifestaciones graves de la DA, pero no de las leves.

Schmid B, Künstner A, Fähnrich A *et al.* Dysbiosis of skin microbiota with increased fungal diversity is associated with severity of disease in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jun 21.

Fotografía: Shutterstock.

Fotografía: Shutterstock

LA OPINIÓN DEL EXPERTO

LAS REPERCUSIONES DEL CONSUMO DE CERVEZA Y DE CERVEZA SIN ALCOHOL EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Por el Prof. Bernd Schnabl
Centro de Innovación del Microbioma, Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas de San Diego (SDDRC), UC San Diego, EE. UU.

Se sabe que el alcohol afecta a la microbiota intestinal. El consumo de elevadas cantidades de alcohol (por ejemplo, más de 2 bebidas al día para los hombres y de 1 bebida para las mujeres) tiene repercusiones negativas en la microbiota intestinal, acompañadas de una disminución de la diversidad bacteriana y un aumento de microbios potencialmente perjudiciales. Sin embargo, el efecto de un consumo más moderado de alcohol en la microbiota intestinal es menos conocido.

¿Cuál es su opinión sobre el hecho de que la cerveza con y sin alcohol aumenta la diversidad de la microbiota intestinal, que se ha asociado con consecuencias positivas para la salud? ¿Esto quiere decir que recomendaría a sus pacientes que bebieran 330 ml de cerveza a diario?

Un reciente ensayo clínico aleatorizado ha investigado el efecto de una cerveza diaria (330 ml) con alcohol (5,2 %) o sin alcohol (0,0 %) durante un período de 4 semanas [1]. Se inscribieron 22 hombres sanos, y se evaluó su microbiota fecal. La diversidad bacteriana aumentó cuando se compararon las heces de referencia con las muestras tomadas 4 semanas después de la intervención en cada grupo. Sin embargo, la diversidad no fue diferente entre los voluntarios que consumieron cerveza con alcohol o cerveza sin alcohol. Como la única diferencia entre los dos grupos era el alcohol, es posible que haya otras sustancias presentes en ambas bebidas que puedan explicar estas diferencias. Es posible que los compuestos bioactivos como los polifenoles y los ácidos fenólicos, que están presentes tanto en la cerveza con alcohol como en la cerveza sin alcohol, tengan un efecto positivo para la salud, posiblemente relacionado con un aumento de la diversidad bacteriana. Algunos de estos compuestos bioactivos se desarrollan durante el proceso de elaboración de la cerveza, y pueden proceder del lúpulo o de la malta. Sabemos que las bacterias de nuestro intestino metabolizan los compuestos alimentarios y es posible que los utilicen para su propio metabolismo. Se necesitan más pruebas experimentales para determinar los efectos de estos compuestos bioactivos en las bacterias intestinales. Lo ideal sería que se realizara un ensayo de este tipo en una muestra mayor de personas que no consuman alcohol al principio.

Se necesitan más estudios antes de poder recomendar el consumo de una cerveza diaria. Preferiblemente, debería ser cerveza sin alcohol, ya que el alcohol, incluso en pequeñas cantidades, se ha asociado a consecuencias perjudiciales para la salud.

¿Cómo explica que beber cerveza sin alcohol o con alcohol a diario durante 4 semanas no haya aumentado el peso ni la masa grasa corporal y que no haya modificado significativamente los biomarcadores cardiometabólicos séricos?

La comparación de los nueve voluntarios del grupo de cerveza sin alcohol frente a los diez voluntarios del grupo de cerveza con alcohol que terminaron el estudio mencionado no arrojó diferencias significativas en la función hepática, ni en los marcadores inflamatorios o metabólicos. Hay varias razones que justifiquen que el aumento de la diversidad bacteriana no se traduzca en una mejora de estos marcadores. Es posible que la duración del estudio haya sido demasiado corta y que el número de participantes en cada grupo haya sido demasiado pequeño. Aunque los voluntarios de ambos grupos tenían sobrepeso, la mayoría del resto de marcadores se encontraba en rangos normales. Por lo tanto, sería interesante evaluar los efectos en pacientes con síndrome metabólico, y si se produce una mejora de la disbiosis intestinal, un aumento de la diversidad bacteriana y una mejora simultánea de los parámetros metabólicos.

Fotografía: Shutterstock

Fuente

- **1**. Marques C, Dinis L, Barreiros Mota I, *et al.* Impact of beer and nonalcoholic beer consumption on the gut microbiota: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 13062-70.