



LO MEJOR DE ...

## Lo mejor de DDW, NASPGHAN y ESPGHAN sobre microbiota y patología gastrointestinal pediátrica

J. A. Madrazo-de la Garza

Hospital Ángeles de las Lomas. Presidente de la Asociación Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN)

Recibido el 28 de mayo de 2017; aceptado el 8 de junio de 2017

Nos enfrentamos a una era en la que los microorganismos que colonizan al ser humano deben ser estudiados y entendidos como un órgano más que funciona e interactúa muy estrechamente con las células de otros órganos y sistemas, con el ambiente macro y micro del propio ser humano, y que a la fecha se ha identificado con funciones en la nutrición, el metabolismo, la regulación inmune y la respuesta inflamatoria local y sistémica. El estudio de la microbiota ha desarrollado múltiples líneas de investigación en el ser humano y en modelos animales. En los congresos internacionales de gastroenterología y nutrición pediátrica de los últimos 12 meses han destacado trabajos de investigación relacionados con diferentes áreas dentro de la especialidad.

El desarrollo tecnológico ha sido clave en los avances del área de la microbiota y sus alcances. Los sistemas de secuenciación de ADN y ARN identificaron a la gran mayoría de las bacterias no cultivables que habitan el intestino. El advenimiento de los organoides y las enteroesferas, herramientas recientes en la investigación, ha contribuido a conocer la fisiología a nivel molecular que relaciona la célula del intestino con los componentes de la microbiota. Los organoides son un modelo funcional tridimensional, *in vitro*, que se componen de tejido intestinal y de partes de la microbiota del mismo segmento viable, susceptible de mediciones de secreciones

de factores de la inflamación, de respuesta a estímulos, de interacciones y demás procesos que en la vida real ocurren, todo controlado en un ambiente que garantiza la viabilidad. Gracias a estos modelos han podido entenderse nuevos mecanismos y efectos de la fisiología y la patogenia.

Ya se conoce con certeza que las bacterias circulan en la sangre de los humanos y se encuentran en la leche materna y en el líquido amniótico durante el embarazo. Se ha propuesto una vía entero-mamaria de circulación de la microbiota en las madres que lactan. El grupo de la Universidad de Connecticut realizó un estudio en ratones para determinar la microbiota en leche materna, intestino, células dendríticas, nódulos linfáticos mesentéricos, piel, sangre y heces, con el fin de confirmar esta vía entero-mamaria. Encontraron una microbiota similar en células dendríticas, intestino, nódulos linfáticos y leche de ratones lactantes. Los autores concluyen que con estos resultados la evidencia es alta para confirmar la hipótesis del trabajo.<sup>1</sup>

La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y su relación con la microbiota es un área investigada; la bacteria se ha considerado parte de la microbiota que en situaciones de disbiosis, genética susceptible y asociación a cepas específicas CagA y VacA positivas puede producir enfermedad. En Corea del Sur se estudió el efecto de la disbiosis en las pruebas

Correspondencia de Autor: Juan Racine 115-1001. Col. Polanco, Ciudad de México, México. C. P. 11560. Teléfono celular: 55-5432-4271. Correo electrónico: [jarmando.madrazo@gmail.com](mailto:jarmando.madrazo@gmail.com) (J. A. Madrazo-de la Garza)

diagnósticas para Hp en casos de atrofia gástrica. Los autores encontraron que la positividad de los estudios para Hp se alteró en presencia de disbiosis y atrofia gástrica. La microbiota encontrada estuvo compuesta por *Actinobacterias*, *Proteobacterias* no Hp, o por *Firmicutes*. Estos resultados confirman la relación importante de Hp y la microbiota al grado que la disbiosis afecta las pruebas de diagnóstico.<sup>2</sup>

Investigadores de la Universidad de Harvard estudiaron la participación de la microbiota en el efecto antiinflamatorio que la nutrición enteral ejerce en los niños con enfermedad de Crohn (EC). Compararon a pacientes con EC de reciente diagnóstico sometidos a alimentación enteral con un grupo con EC en terapia con anti-TNF y un tercer grupo control sin inflamación del tubo digestivo. Se tomó muestra fecal antes y después de la intervención. Se encontró que los grupos intervenidos con nutrición enteral y anti-TNF tuvieron una microbiota similar antes del tratamiento, fueron comparables en la gravedad de la enfermedad y entraron en remisión de manera similar. Después de la intervención disminuyó significativamente la composición de especies de la microbiota en comparación con los controles. En el grupo de nutrición enteral hubo un cambio significativo en la composición de su microbiota con disminución de *Prevotella* y *Faecalibacterium*, que no se observó en el grupo con anti-TNF. Se concluye que los cambios en la microbiota en los pacientes con EC fueron producto de la nutrición enteral y no del efecto antiinflamatorio.<sup>3</sup>

En la Universidad de Texas se estudió el microbioma y el metaboloma en una cohorte de 18 niños con infección por *Clostridium difficile* (ICd) recurrente sometidos a trasplante fecal (TF). Ocho sujetos no tuvieron un padecimiento de base y curaron sus síntomas con un solo TF. Cinco pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) requirieron de una a tres sesiones de TF, dos permanecieron como portadores y otros dos respondieron a entre uno y dos TF. Se encontró que el microbioma de los respondedores se asemejó más al de los donadores que al de los controles en el seguimiento de 16 meses. El microbioma de los no respondedores fue variable. El metaboloma de los respondedores fue similar al de los niños sanos. Los autores concluyen el estudio con la cohorte pediátrica y controlada mayor reportada. El microbioma de los donadores predomina en los casos resueltos. Recomiendan precaución en los pacientes con enfermedades subyacentes.<sup>4</sup>

El uso de probióticos en pediatría se ha estudiado en diversos trastornos funcionales digestivos. En la Universidad de Varsovia se realizó un ensayo clínico controlado del efecto de *Lactobacillus casei rhamnosus* en niños con constipación funcional. Se comparó con un grupo control similar. Los autores no encontraron ninguna ventaja en el uso de probióticos en relación con el grupo control, por que concluyen que no se justifica intentar esta terapia en esta patología en los niños.<sup>5</sup> Otro trastorno funcional estudiado en pediatría es el cólico infantil; el grupo del Dr. Savino, de Italia, estudió la microbiota en estos pacientes. En esta ocasión comparó la presencia de *E. coli*, *Lactobacillos* y *Bifidobacterias* en heces de recién nacidos (RN) y lactantes. Encontró diferencias significativas en mayores cantidades de *E. coli* (productora de gas) en los pacientes con cólico. En una segunda fase del estudio administraron *L. reuteri* DSM 17938 a los niños con cólico y 1 mes después determinaron que el porcentaje de *Lactobacillos* se incrementó significativamente. Los autores concluyen

que la hipótesis de la disbiosis en el cólico infantil se soporta con estos resultados y que la administración de *L. reuteri* mejora la composición de la microbiota.<sup>6</sup>

Las alergias alimentarias (AA) en los niños han aumentado su incidencia y prevalencia de manera global. La proteína de la leche de vaca es la principal causa en los primeros años de vida y se ha postulado que con las mejoras en los servicios y la higiene de las urbes, el sistema inmunológico se ha vuelto más propenso a desarrollar fenómenos de hipersensibilidad (hipótesis de la higiene). La evidencia de la relación entre disbiosis y alergias es cada vez más contundente. Investigadores de la Universidad de Moscú analizaron la función metabólica de la microbiota y la función motriz gastrointestinal mediante electrogastrografía (EGG) en niños con dermatitis atópica. Cuantificaron los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en heces y encontraron un incremento de estos en general y de ácido acético en particular, así como una disminución de ácido butírico en grado importante. El grado de dermatitis se correlacionó con el nivel de los AGCC. Mediante EGG se encontró un aumento de la motilidad duodenal y una disminución de la motilidad colónica. Los autores concluyen una relación entre los cambios en piel y tubo digestivo con los cambios en la microbiota intestinal en el paciente alérgico.<sup>7</sup>

En un estudio multicéntrico realizado en España se analizó la composición de la microbiota en niños con alergias alimentarias no IgE dependientes y su relación con la inflamación. Se colectaron muestras de heces de pacientes entre 1 y 2 años de edad, antes del reto con proteína de leche. Se encontró que todos los niños excepto uno demostraron tolerancia al reto. En todos hubo incremento de marcadores de inflamación como calprotectina e interferón gamma. En el sujeto que no toleró la leche la microbiota fue diferente, con marcada presencia de *Verrucomicrobia* y *Proteobacterias*. Los autores concluyen que la prueba de reto ocasiona una marcada respuesta inflamatoria sin importar la tolerancia clínica al reto. En el paciente no tolerante al reto se notó marcada disbiosis en comparación con el resto.<sup>8</sup>

Otras áreas de la patología pediátrica como enterocolitis necrosante, enfermedad celíaca y colitis ulcerativa son motivo de investigaciones relacionadas con la microbiota y la disbiosis. El enorme interés despertado hacia el conocimiento de la función de la microbiota por el desarrollo tecnológico, con certeza va a incrementar el entendimiento del verdadero papel que este órgano ejerce en la salud del ser humano.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Zhou X, Voigt A, Paveglio S. Similar bacterial signatures in intestinal tissues, milk, and dendritic cells of lactating mice suggest a possible entero-mammary pathway. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 874f.

2. Sun-Young L, Young-On S, Hye-Seung H. Dysbiosis of the gastric microbiota alters *Helicobacter pylori* test findings. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 2013.
3. Amon P, Serena G, Fassano A, et al. Exclusive enteral nutrition modulates the microbiota in childhood Crohn's disease independently of its effect on intestinal inflammation. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 1139.
4. Kellermayer R, Balderas M, Nagy-Szkal D, et al. Microbioma and metaboloma responses to fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 701.
5. Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, et al. *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* in the management of functional constipation in children: a randomized trial. Sesión de carteles presentada en ESPGHAN; 2017 mayo 9-14; Praga, República Checa. G-P 209
6. Savino F, Garro M, Montenan P, et al. Microbiota indicators of infants with infantile colic treated with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for one month. Sesión de carteles presentada en ESPGHAN; 2017 mayo 9-14; Praga, República Checa. G-P 143.
7. Narinskaya NM, Belmer SV. Atopic dermatitis, digestive disease symptoms and intestinal microflora metabolic activity. Sesión de carteles presentada en ESPGHAN; 2017 mayo 9-14; Praga, República Checa. G-P 135.
8. Díaz J, Espinosa I, Jiménez S, et al. Intestinal microbiota and associated inflammation in children with non-IgE mediated cow's milk protein allergy. Sesión de carteles presentada en ESPGHAN; 2017 mayo 9-14; Praga, República Checa. G-P 118.