



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA, DISBIOSIS E INFECCIONES CON AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

Microbiota, disbiosis y enfermedades gastrointestinales

M. A. Valdovinos-Díaz

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Recibido el 9 de junio de 2022; aceptado el 17 de junio de 2022

La microbiota, la disbiosis y las enfermedades gastrointestinales son todavía algunos de los tópicos de investigación de mayor interés en el congreso de enfermedades digestivas. A continuación se describen los estudios más relevantes.

La microbiota intestinal regula la pérdida de peso en respuesta al ejercicio

El papel de la microbiota en la pérdida de peso en respuesta al ejercicio se desconoce. Wang et al. realizaron un estudio metagenómico y metatranscriptómico del microbioma intestinal en una cohorte de 307 hombres sanos. La actividad física reciente y de largo plazo se midió con un acelerómetro. Se estudió el microbioma intestinal en muestras fecales con un intervalo de seis meses y se evaluaron parámetros metabólicos, como índice de masa corporal, porcentaje de grasa, proteína C reactiva y HbA1c. Los resultados mostraron que los individuos con abundancia de *A. putredinis* tuvieron mayor probabilidad de perder peso en respuesta a la actividad física. El papel modulador de *A. putredinis* se atribuyó a las vías metabólicas de la gluconeogénesis y la beta-oxidación de los ácidos grasos.¹

Los alimentos fermentados promueven la diversidad de la microbiota intestinal y modulan la inmunidad del hospedador a través de los metabolitos bacterianos

Spencer et al. presentaron los resultados recientes de estudios clínicos que demuestran que el yogur y los alimentos fermentados incrementan la diversidad microbiana y reducen los valores de marcadores inflamatorios. Asimismo, los investigadores colonizaron ratones sin gérmenes con heces de individuos que consumieron alimentos fermentados y ratones que consumieron alimentos fermentados, e identificaron un cambio significativo en la respuesta inmunitaria. Con posterioridad identificaron los metabolitos bacterianos de los alimentos fermentados y los administraron a los animales gnotobióticos e identificaron cambios en la diversidad microbiana y en la respuesta inmunitaria similares a los observados en el estudio clínico. Los autores concluyeron que los alimentos fermentados y sus metabolitos bacterianos modifican la microbiota intestinal y la respuesta inmunitaria de tal forma que podrían utilizarse en el tratamiento de trastornos funcionales digestivos.²

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, C. P. 14000, Ciudad de México. Tel. 55 5573 3418.
Correo electrónico: miguelvaldovinos@gmail.com (M. A. Valdovinos-Díaz)

Los genes bacterianos relacionados con el cáncer colorrectal están ampliamente codificados en el microbioma humano

Minot et al. realizaron un metaanálisis a gran escala del metagenoma microbiano de una cohorte global de pacientes con carcinoma colorrectal (CCR). Mediante un modelo matemático, identificaron los genes bacterianos significativamente enriquecidos o agotados en el CRC en comparación con sujetos sanos. Los resultados mostraron que los genes bacterianos de CCR están ampliamente codificados en los microbiomas humanos y proponen que el estudio del microbioma intestinal podría ser útil para el escrutinio del CCR.³

La microbiota oral caracteriza al microbioma gástrico precanceroso en ausencia de *Helicobacter pylori*

El microbioma gástrico en pacientes con lesiones precancerosas en ausencia de *H. pylori* (Hp) está pobremente descrito. Huang et al. estudiaron a 96 individuos consecutivos negativos a Hp, sometidos a endoscopia y toma de biopsias con protocolo de Sidney. Se identificaron las lesiones premalignas gástricas y se estudió la microbiota de las biopsias con técnicas moleculares. Los resultados mostraron que los individuos negativos a Hp con lesiones precancerosas o cáncer gástrico temprano tuvieron abundantes bacterias proinflamatorias procedentes de la boca. Los autores sugieren que estos hallazgos podrían explicar la relación epidemiológica observada entre las enfermedades periodontales y los cánceres del aparato digestivo.⁴

Función de las bacterias reductoras de sulfuro de hidrógeno y metanógenos sobre el microbioma, síntomas y pruebas de aliento en el síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) o estreñimiento (SII-E)

Villanueva-Millán et al. estudiaron a 47 pacientes con SII-D y 122 con SII-E mediante pruebas de aliento para hidrógeno (H_2), sulfuro de hidrógeno (H_2S) y metano (CH_4) y del microbioma fecal mediante pruebas moleculares. El H_2 y H_2S en aliento se encontraron más elevados en los pacientes con SII-D comparados con los individuos con SII-E, mientras que el CH_4 fue más alto en el SII-E. Las firmas microbianas en SII-D fueron diferentes respecto del SII-E. *M. smithii* se correlacionó positivamente con el CH_4 en aliento, pero negativamente

con el H_2S . La abundancia relativa de bacterias productoras de H_2S se vinculó con SII-D y se correlacionó con los valores de H_2S en aliento.⁵

Conclusiones

- La microbiota intestinal juega un papel en la pérdida de peso en respuesta a la actividad física.
- Los alimentos fermentados aumentan la diversidad de la microbiota y modulan la respuesta inflamatoria del hospedador.
- Los genes bacterianos relacionados con el CCR están ampliamente codificados en el microbioma humano.
- La microbiota oral se vincula con lesiones precancerosas y el cáncer gástrico temprano en ausencia de Hp.
- La firma microbiana y el perfil de gases en el aliento son diferentes en los pacientes con SII-D respecto de aquellos con SII-E.

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Wang K, Mehta RS, Ma W, et al. The gut microbiome modulates body weight response to physical activity. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-23, San Diego, CA. 398.
2. Spencer S, Lemus Silva EG, Carter M, et al. Fermented foods promote gut microbiota diversity and modulate host immunity via bacterial metabolites Oral bacteriotherapy in patients with covid-19: a retrospective cohort study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-23, San Diego, CA. 442.
3. Minot SS, Li N, Koester ST, et al. Colorectal cancer-associated bacterial genes are widely encoded in human microbiomes colonic spirochetes and gastrointestinal pathology and symptoms: a meta-analysis of case-control studies. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-23, San Diego, CA. 443.
4. Huang RJ, Chen J, Kim SE, et al. Oral flora characterizes the gastric precancerous microbiome in the absence of *Helicobacter pylori*. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-23, San Diego, CA. 284.
5. Villanueva-Millán MJ, Leite G, Morales W, et al. Examining the role of sulfate reducing bacteria and methanogens on microbiome, symptoms, and breath testing in IBS-D and IBS-C. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-23, San Diego, CA. 169.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA, DISBIOSIS E INFECCIONES CON AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

Infección por *Helicobacter pylori*

F. Esquivel-Ayanegui

Hospital Star Médica Morelia, Morelia, Michoacán, México

Recibido el 9 de junio de 2022; aceptado el 17 de junio de 2022

En este resumen se analizan algunos trabajos presentados en la DDW 2022, realizada en la ciudad de San Diego, California., del 21 al 24 de mayo.

La inflamación gástrica crónica relacionada con la infección por *Helicobacter pylori* (HP) aumenta el riesgo de alteraciones preneoplásicas y adenocarcinoma mediante diversas vías patogénicas. Ding et al.¹ presentaron un trabajo de investigación básica para determinar si los individuos con mayor respuesta a los patrones moleculares relacionados con lesión (DAMP) e incremento de la activación del receptor de acoplamiento similar a *toll* de tipo 9 (TLR9) tienen mayor predisposición a complicaciones neoplásicas de la infección por HP. Utilizaron el modelo de migración celular en ratones y seres humanos, constituido por células dendríticas (CD), monocapas bidimensionales de células epiteliales gástricas y *Helicobacter spp*, para obtener la fuente de interferón α en el estómago mediante citometría de flujo. Para polarizar las células mieloides primarias se usaron medios de cultivo acondicionados y se determinó la actividad de las células mieloides en estómago mediante estudios de supresión de células T. En dos cohortes asiáticas independientes de metaplasia intestinal gástrica (MIG) y de adenocarcinoma gástrico (ACG) se genotipificó el precursor dentro de TLR9 y se relacionó con la expresión de TLR9, interferón

alfa (IFN- α) y SLFN12L en muestras de tejido con MIG y ACG. Como resultado del protocolo se documentó expresión de TLR9 e IFN- α , inducida por *Helicobacter* en células epiteliales gástricas y células dendríticas plasmocitoides. Además, en los cocultivos primarios de células de ratón o ser humano con células dendríticas y *Helicobacter* se demostró expresión de TLR9, secreción de IFN- α y polarización de células mieloides supresoras-Schlafen+ (SLFN+ -MDSC); así se concluyó que estos cambios en sujetos crónicamente infectados predisponen al desarrollo de MIG o ACG.

Las fallas al tratamiento de erradicación para HP en los últimos años se ha atribuido a diversos factores, en particular el incremento del desarrollo de resistencias bacterianas a claritromicina (CLA), metronidazol (MET) y levofloxacina (LEV). Además, la inhibición insuficiente de la secreción ácida, prescripción inadecuada, falta de apego al tratamiento o efectos adversos pueden contribuir a las fallas terapéuticas.

Gracias a la secuenciación completa del genoma de HP, en los últimos años se han estudiado pruebas moleculares, tanto para el diagnóstico de la infección como para la identificación de polimorfismos de nucleótidos específicos que codifican la resistencia a los diferentes antibióticos.

Guzmán y Pazos² estudian 169 genomas completos de HP, aislados en una población colombiana de alto riesgo para

Correspondencia de autor: Virrey de Mendoza 1998-609, Col. Félix Ireta, C. P. 58070, Morelia Michoacán, México. Tel. 443 2001 6004. Correo electrónico: fcoesquivela@hotmail.com (F. Esquivel-Ayanegui)

ACG. La secuenciación permitió la detección de polimorfismos a diferentes antibióticos. Con el análisis filogenético se demostró resistencia a CLA de 3.62%, con mutaciones frecuentes en posiciones A2143G y A2142G del gen *23S rRNA*, a tetraciclina (TET) de 7.23% con mutaciones en A926G, A926T y A928C del gen *16S rRNA*, a amoxicilina (AMX) de 27.7% con mutaciones en T556S, T593, R649K, R656P y R656H del gen *pbp1a*, a LEV de 12.05% con mutaciones en N87K, N87I, D91G y D91Y del gen *gyrA* y para el MET la resistencia fue de 99.4%, con mutaciones en D59N y D59S del gen *rdxA*. Se concluyó que el MET no debe usarse en esquemas de erradicación y que el aumento de las resistencias a AMX y LEV podría explicar las fallas al tratamiento en Colombia.

Otro aspecto que se ha considerado fundamental en los esquemas de tratamiento para la infección por HP es la supresión ácida eficaz y por lo regular se han utilizado los inhibidores de la bomba de protones (IBP). El vonoprazán (VPZ), un bloqueador de ácido competitivo con potasio, ha mostrado ser más potente y de efecto más prolongado que los IBP.

Malfetheriner et al.^{3,4} presentaron en dos trabajos los resultados de un metaanálisis colaborativo y analizaron por separado la eficacia de la supresión ácida en los diferentes tratamientos y la eficacia global de los esquemas de erradicación. Para el análisis comparativo de eficacia de anti-secretores³ revisaron 174 trabajos prospectivos, aleatorios, de los cuales sólo 42 reunieron los requisitos de inclusión. De los diferentes esquemas se sustrajeron el tipo de anti-secretor, tratamientos triples o cuádruples con CLA, AMX, MET y CLA-MET, uso de bismuto y duración del tratamiento. El resultado de este metaanálisis mostró superioridad del tratamiento triple con VPZ, con un 88.1% de probabilidad de superar al resto de los esquemas terapéuticos; la diferencia entre los distintos tratamientos con IBP no fue significativa. Los tratamientos dual y triple con VPZ mostraron una razón de momios (OR) de 1.7 y 2.5 veces mayor para erradicar HP que cualquier tratamiento triple con IBP e incluso mejor que el cuádruple con bismuto. Se concluyó que, tras considerar el tipo de anti-secretor, en el plano global y en países occidentales, el uso de VPZ en esquemas empíricos iniciales ofrece mejores índices de erradicación.

En otro metaanálisis,⁴ el mismo grupo de investigadores comparó la eficacia de los diferentes esquemas de erradicación aprobados por la FDA. Se revisaron 174 estudios prospectivos aleatorios; de 42 trabajos seleccionados, sólo 36 reunieron las características para el análisis de tratamiento y de ellos se sustrajeron 33 brazos de tratamiento con los criterios adecuados de inclusión. Los resultados, luego de considerar el escenario global, mostraron que el tratamiento triple con VPZ tuvo la mayor eficacia relativa (OR, 2.73; IC95%, 2.11-3.54), con 72.1% de probabilidad de ser mejor. En segundo lugar se situó el tratamiento triple con rifabutina (RIF) de liberación prolongada (OR, 2.73; IC95%, 1.8-435) con 27.1% de mejor resultado. Se confirmó que el tratamiento triple con VPZ comparado con otros tratamientos empíricos de primera línea para erradicación de HP representa mayor probabilidad de éxito, cualquiera que sea la situación geográfica.

Tungtrongchitr et al.⁵ presentaron resultados de un trabajo prospectivo y aleatorio para comparar la eficacia entre siete y 14 días de tratamiento con un esquema cuádruple a base de VPZ (20 mg x 2), subsalicilato de bismuto (1,024 mg

x 2), MET (400 mg x 3) y TET (500 mg x 4). Se realizaron pruebas de genotipo CYP3A 4/5 y susceptibilidad antimicrobiana. Se definió la erradicación exitosa mediante prueba de aliento-C¹³ al menos cuatro semanas después del tratamiento. Se incluyó a 337 pacientes dispépticos a quienes se les realizó endoscopia del tracto digestivo proximal; 31.1% (105/337) fue positivo para HP y 101 (varones = 53, mujeres = 48, con edad ~53.4 años) completaron los esquemas de tratamiento; 51 pacientes se incluyeron en el brazo de siete días y 50 en el de 14. Se encontró resistencia a CLA en 33.3%, a MET en 29.4% y a LEV en 27.7%. El CYP3A fue 100% para metabolizadores extensos y el CYP3A5 fue 4.7%, 71.4% y 23.8% para metabolizadores lentos, intermedios y rápidos, respectivamente. Se logró la erradicación de 84% en el grupo de siete días y de 94% en el de 14. Se concluyó que el tratamiento cuádruple con VPZ ofrece excelentes índices de curación, independientemente de las resistencias bacterianas y el genotipo CYP3A 4/5.

En los últimos años se ha utilizado la rifabutina (RIF) de 50 mg, omeprazol (OME) de 40 mg, AMX de 1 000 mg (RHB-105), combinación en cápsula única administrada tres veces al día, con índices de erradicación aceptables.

En un trabajo por Howden et al.⁶ se evaluó la farmacocinética de RIF, tras comparar concentraciones gástricas cuando se administra RIF de 50 mg (RHB-105) cada ocho horas o 150 mg + AMX + OME. Mediante modelos paramétricos de predicción validados se determinaron las concentraciones intragástricas y plasmáticas de RIF. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) en la luz gástrica fueron tres veces más duraderas con la dosis de 50 mg, al margen de los alimentos. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva fueron similares con ambas dosis. Con la dosis de 50 mg se obtuvieron tres curvas con valores estables y descenso lento. Se concluyó que la concentración intragástrica del antibiótico es importante para el éxito de la erradicación de HP. Con la cápsula RHB-105 se mantienen concentraciones intragástricas más estables y con CIM tres veces más prolongadas e independiente de los alimentos.

Por último, Howden et al.⁷ evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento triple con RIF (RHB-105) para la erradicación de HP en pacientes con diabetes mellitus (DM). Se incluyó a 293 sujetos sin tratamiento previo, con infección por HP confirmada y que tuvieran confirmación de erradicación con prueba de aliento-C¹³, al menos cuatro semanas después del tratamiento. El análisis *post hoc*, de acuerdo con la media de ITT de la población seleccionada y de acuerdo con la presencia o la ausencia de DM, reveló índices de erradicación de 91.7% para diabéticos y de 84.1% para no diabéticos. Los efectos secundarios fueron leves en ambos grupos. En conclusión, el tratamiento de erradicación con RIF (RHB-105) es una alternativa eficaz y segura para la erradicación de HP en pacientes con DM.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para la elaboración de este resumen.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Ding L, Chakrabarti J, Sheriff S, et al. Toll like receptor 9 pathway mediates Schlafen+ - MDSC polarization during *Helicobacter*-induced gastric metaplasia. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 815.
2. Pazos AJ, Montenegro L, Guzmán K. Single nucleotide polymorphism of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance genes associated to multiple therapies in Colombia. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1082.
3. Malfertheiner P, Moss SF, Daniele P, et al. Comparative efficacy of acid suppression backbones for *Helicobacter pylori* eradication: results of a network meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1071.
4. Malfertheiner P, Moss SF, Daniele P, et al. Comparative efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies: a network meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1072.
5. Tungtrongchitr N, Porntisarn B, Cholprasertsuk S, et al. High efficacy of 14-day vonoprazan-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in areas with high clarithromycin resistance: a prospective randomized study (VQ-HP trial). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1070.
6. Howden CW, Pendse SN, Bush MA, et al. Physiologically-based pharmacokinetic model to estimate intragastric rifabutin concentrations following rifabutin 50 MG Q8H (RHB-105) or 150 MG QD: more favorable exposure for *Helicobacter pylori* eradication with Q8H dosing. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1077.
7. Howden CW, Johns BR, Almenoff JS, et al. Low-dose rifabutin triple therapy (RHB-105) maintains high *Helicobacter pylori* eradication rates and shows favorable safety and efficacy in subjects with diabetes mellitus. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1078.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA, DISBIOSIS E INFECCIONES CON AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

Infección por *Clostridioides difficile*

M. E. Icaza-Chávez

Hospital FARO del Mayab, Mérida, Yucatán, México

Recibido el 4 de junio de 2022; aceptado el 16 de junio de 2022

CD y apendicectomía

Algunos estudios han sugerido que la apendicectomía se vincula con un incremento de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) y peores resultados en relación con la gravedad de la infección, el desarrollo de megacolon tóxico e incluso la colectomía.¹ Sin embargo, esta conclusión es controversial, dado que otros estudios no han encontrado una correlación con la gravedad o complicaciones relacionadas con la presencia o ausencia de apéndice.² En la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) se presentó en cartel la revisión de los expedientes electrónicos de 27 instituciones de salud en Estados Unidos de los años 2017 a 2021 para identificar a los pacientes con el diagnóstico de apendicectomía e ICD. Se eliminó a los pacientes con menos de tres meses de separación entre la apendicectomía y la ICD. De 33,654,120 individuos se seleccionaron 409,640 con antecedente de apendicectomía. El 0.73% y el 0.27% de los pacientes con apendicectomía y sin apendicectomía respectivamente tuvieron cuadros de ICD (razón de prevalencia, 2.74 [2.64-2.84]); $p < 0.001$).³

Bacteriófagos

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan a las bacterias y se replican dentro de ellas. Los fagos son las entidades

genéticas más abundantes y diversas del mundo microbiano. Los fagos transfieren genes de manera horizontal y contribuyen a la adquisición de elementos de sobrevivencia y resistencia a antibióticos. Pueden formar parte de la patogenicidad de sus hospederos al transmitirles genes de virulencia.⁴ El grupo de trabajo de Dutta ya había demostrado alteraciones en la población de bacteriófagos *Myoviridae* y *Siphoviridae* en pacientes con ICD recurrente (ICDr).⁵ También demostraron que la ICDr se vincula con un incremento de los bacteriófagos en *Clostridioides difficile* y que podrían tener un efecto en la producción de las toxinas TcdA y TcdB.⁶

Con base en esto, analizaron muestras fecales de 22 pacientes con ICDr antes y un mes después del tratamiento con trasplante de microbiota fecal (TMF), así como de los donadores. Se identificaron 1 687 cepas bacterianas y 437 bacteriófagos. Se reconocieron 10 correlaciones estadísticamente significativas de cepas de fagos, algunas de ellas vinculadas con el gen de las toxinas de CD. Estos fagos no se detectaron en los donadores.⁷

Vancomicina profiláctica

Falta información de alta calidad para indicar o no vancomicina profiláctica por vía oral para la prevención de la ICD recurrente en pacientes hospitalizados que deben recibir

Correspondencia de autor: Calle 24, núm. 280, int. 906, Col. Santa Gertrudis Copó, C. P. 97305, Mérida, Yucatán. México. Tel. 99 9287 4584. Correo electrónico: maruicaza@gmail.com (M. E. Icaza-Chávez)

antibióticos y han tenido uno o más cuadros de ICD previamente. En un estudio aleatorizado y controlado 1:1:1 se administró vancomicina (125 mg una vez al día, 125 mg dos veces al día o nada) hasta completar los antibióticos para la infección primaria. A las 12 semanas, la recurrencia de ICD fue de cero en los tres grupos, por lo que no fue posible demostrar la prevención. Los autores atribuyen la baja recurrencia a las medidas de control riguroso del uso de antibióticos en su hospital.⁸

¿Es mejor la fidaxomicina que la vancomicina?

Los estudios aleatorizados han mostrado que la fidaxomicina es superior a la vancomicina para la respuesta sostenida en el tratamiento de la ICD. Para analizar los resultados de estos tratamientos en la vida real a las cuatro y ocho semanas, se realizó un estudio retrospectivo de 2016 a 2018 de pacientes de Medicare en Estados Unidos. Se analizaron los resultados en pacientes con episodio inicial y con recurrencias para evaluar el éxito del tratamiento y las recurrencias y hospitalizaciones. Se efectuó un análisis pareado de acuerdo con factores de riesgo para recurrencia. Los investigadores encontraron 190 pares de pacientes con infección inicial y 67 pares con recurrencias. En el episodio inicial se observó una respuesta sostenida a las cuatro semanas de 71.7% contra 58.2% ($p = 0.0058$) para fidaxomicina y vancomicina, respectivamente, y a las ocho semanas de (63.2% vs. 50.0%, $p = 0.0114$). Las respuestas sostenidas a las cuatro y ocho semanas para los episodios de ICD recurrente también fueron mejores para la fidaxomicina. Las tasas de recurrencia a las cuatro y ocho semanas no alcanzaron diferencias significativas, tanto en los episodios iniciales como en la infección recurrente.⁹

Antibióticos antes del trasplante de microbiota fecal

El TMF es un tratamiento efectivo para la ICD. No hay estudios rigurosos para analizar el efecto de la vancomicina o la fidaxomicina antes del TMF en la curación de la ICD. Por este motivo se realizó una revisión del registro nacional de TMF de la AGA para investigar específicamente el uso de antibióticos antes del trasplante, definido como su uso menos de una semana antes de la colonoscopia para administrar el TMF. En 412 pacientes que recibieron TMF por vía colonoscópica por ICDr, la curación a los 30 días fue de 92.55%, 91.7% y 86% en quienes recibieron vancomicina, fidaxomicina o nada antes del TMF. Al controlar por edad y gravedad, sólo la vancomicina se relacionó con mayor cura a los 30 días en comparación con no antibióticos (RM, 2.16; IC95%, 1.06-4.4).¹⁰

Consortios, TMF, TMF encapsulados en la prevención de la recurrencia

Se calcula que los pacientes que desarrollan ICD tendrán una primera recurrencia en 10% a 30% de los casos, una segunda recurrencia en más del 40% de los casos y una tercera en más del 50%.¹¹

Se han producido varios consorcios para la administración en cápsulas a pacientes con ICDr para prevenir la siguiente recurrencia, entre ellos VE303, RBX2660, SER109 y CP101.

VE303 es un consorcio de bacterias vivas no patógenas que al ingerirse producen una colonización duradera. Son ocho cepas de *Clostridium* que en un estudio de fase 1 mostraron recuperación de la microbiota benéfica al tratar a voluntarios con vancomicina.¹² En la DDW 2022 se presentó el estudio en el que se aleatorizó a adultos con alto riesgo de recurrencia después de una ICD o bien con ≥ 1 episodio de recurrencia en un estudio aleatorizado doble ciego de búsqueda de dosis en individuos con alto riesgo de ICDr. Después del tratamiento antibiótico se administraron dos cápsulas, 10 o placebo una vez al día por dos semanas. A la octava semana, el grupo con VE303 tuvo una reducción absoluta del riesgo de ICDr de 31.7% en comparación con el placebo.¹³

SER109 es un tratamiento compuesto por esporas purificadas de *Firmicutes* de donadores sanos, que se administran en cápsulas. En el estudio de fase III presentado en la DDW 2021, el objetivo primario de eficacia fue la ICDr a las ocho semanas, alcanzado por 12.4% vs. 39.8%, en los grupos de tratamiento y placebo respectivamente (RR, 0.32; IC95%, 0.18-0.58; $p < 0.001$).¹⁴ En la DDW 2022 se presentaron los datos de durabilidad de la colonización en 53 individuos que recibieron SER-109 en comparación con 44 que recibieron placebo. La colonización fue significativamente más alta respecto del placebo y el riesgo de ICDr se mantuvo disminuido hasta la semana 24.¹⁵ Además, las concentraciones de ácidos butírico, valérico y hexanoico aumentaron de manera paralela con la colonización a las semanas primera, segunda y octava en individuos con antecedente de ICDr.¹⁶

RBX 2660 es un consorcio elaborado a partir de una suspensión de microbiota obtenida de sujetos sanos administrado a > 600 individuos para reducir el riesgo de ICDr.¹⁷ En la DDW 2022 se analizaron los resultados de los estudios aleatorizados doble ciego y controlados con placebo PUNCH CD2 ($n = 153$), PUNCH CD3 ($n = 887$) y la fase abierta PUNCH OLS ($n = 653$). El análisis de la microbiota fecal en el seguimiento de los pacientes a las semanas primera, cuarta y octava y hasta 24 meses mostró que el tratamiento restauró el microbioma y la composición de ácidos biliares de manera concomitante con la respuesta clínica.¹⁸ Al estratificar a los participantes del estudio PUNCH CD3, de acuerdo con el índice de comorbilidad de Charlson al inicio, de 262 participantes 107, 71 y 84 se clasificaron en índice leve, moderado y grave, respectivamente. En los tres grupos, los individuos tratados con RBX2660 mostraron una mejoría consistente en comparación con el placebo, aunque la diferencia en el éxito del tratamiento aumentó al incrementarse el índice de comorbilidad (CCI 0-2, 5%; CCI 3-4, 11%; CCI 5+, 16%).¹⁹ Las recurrencias tanto de los pacientes en el grupo de tratamiento como en el grupo placebo ocurrieron con más frecuencia en las dos primeras semanas.²⁰

CP101 es un liofilizado de administración oral de microbiota de individuos sanos para la prevención de la ICDr. En los estudios PRISM3 y PRISM-EXT se administró CP101 a individuos con ICDr. El objetivo de eficacia en ambos estudios fue la ausencia de nueva recurrencia de ICD evaluada hasta la semana 24. En la DDW 2022 se presentó un análisis *post hoc* de los pacientes de PRISM3 del brazo CP101 ($n = 102$), el brazo de placebo que entró en la extensión (PRISM-EST) ($n = 30$) y los pacientes que entraron directamente a PRISM-EXT ($n = 82$). La eficacia clínica sostenida a la octava semana de todos los pacientes tratados con CP101 fue de 85% (182/214).²¹

En una encuesta realizada por el Comité Directivo del Registro Nacional de TMF en Estados Unidos se enviaron cuestionarios a 135 investigadores en TMF y a 1,050 miembros de la AGA con interés en la microbiota. El objetivo era conocer su opinión sobre el uso de los productos bioterapéuticos vivos (PBV) que se desarrollan para el tratamiento de la ICD en contraposición con el TMF convencional. El 72% de los respondedores planea continuar el TMF convencional, aunque estén disponibles los PBV y 11% piensa utilizar sólo el TMF convencional. Las preocupaciones principales sobre los PBV fueron el costo, la presuposición de que serán más costosos que el TMFc (75%) y la eficacia (56% dudó que igualaran en eficacia al TMFc).²²

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para la preparación de este resumen.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses.

Referencias

1. Shaikh DH, Patel H, Munshi R, et al. Patients with *Clostridium difficile* infection and prior appendectomy may be prone to worse outcomes [abstract]. World J Gastrointest Surg 2021;13(11):1436-47.
2. Essrani R, Saturno D, Mehershahi S, et al. The Impact of appendectomy in *Clostridium difficile* Infection and length of hospital stay [abstract]. Cureus 2020;12(9):e10342.
3. Tabbalat A, Sheriff MZ, Cooper GS, et al. *Clostridium difficile* infection is more prevalent in patients with appendectomies: a population based national study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1604.
4. Kreis V, Soutourina O. *Clostridioides difficile* - phage relationship the RNA way [abstract]. Curr Opin Microbiol 2022;66:1-10.
5. Philips LE, Verma S, Fimberg E, et al. Marked alterations in the fecal virome in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection before and after fecal microbiota transplant [abstract]. Gastroenterol 2019;156:S85.6.
6. Verma S, Firnberg E, Phillips L, et al. Critical role for toxin activating *Clostridium* bacteriophages in pathogenesis of colitis in subgroup of patients with recurrent *Clostridium difficile* infection [abstract]. Gastroenterology 2020;158(6 Suppl.):S-982.
7. Verma S, Firnberg E, Vinayek R, et al. Significant correlations among *Clostridioides difficile* species and pathogenic bacteriophages in patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1531.
8. Sailaja P, Harrison R, Jensen E, et al. Role of oral vancomycin prophylaxis in preventing recurrent *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients requiring antibiotics: a randomized controlled trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; mayo 21-24; San Diego, CA. Su1605.
9. Dubberke ER, Puckett JT, Obi EN, et al. Real-world comparative effectiveness of fidaxomicin vs. Vancomycin among Medicare beneficiaries with *Clostridioides difficile* infection. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 647.
10. Yen EF, Kelly CR, Chiou I, et al. Pre-FMT antibiotic use is associated with higher rates of cure after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1607.
11. Kwon JH, Olsen MA, Dubberke ER. The morbidity, mortality, and costs associated with *Clostridium difficile* infection [abstract]. Infect Dis Clin North Am 2015;29:123-34.
12. Dsouza M, Menon R, Crossette E, et al. Colonization of the live biotherapeutic product VE303 and modulation of the microbiota and metabolites in healthy volunteers [abstract]. Cell Host Microbe 2022;30(4 Suppl.):583-98.e8.
13. Louie TJ, Golan Y, Khanna S, et al. An 8-strain, rationally defined bacterial consortium, VE303, reduces the risk of *Clostridioides difficile* infection (CDI) recurrence compared with placebo in adults at high risk for recurrence: results of the phase 2 consortium study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 109.
14. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infection [abstract]. N Engl J Med 2022;386(3):220-9.
15. Desjardins C, Bryant JA, Walsh E, et al. Engraftment of investigational microbiome therapeutic SER-109 is durable through 24 weeks in a randomized trial (ECOSPOR III) for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1606.
16. Bryant JA, Vulic M, Desjardins C, et al. Impact of SER-109, an investigational microbiome therapeutic, on stool fatty acid metabolites in a phase 3 randomized trial (ECOSPOR III) for treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection (CDI). Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 110.
17. Kwak S, Choi J, Hink T, et al. CDC Prevention Epicenter Program. Impact of investigational microbiota therapeutic RBX2660 on the gut microbiome and resistome revealed by a placebo-controlled clinical trial [abstract]. Microbiome 2020;8(1):125.
18. Blount K, Hau H, Papazyan R, et al. Microbiome and bile acid restoration was consistent across three clinical trials of RBX2660 for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a combined analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1596.
19. Tillotson GS, Ando M, Ng S, Feuerstadt P. Treatment success of RBX2660 in reducing recurrent *Clostridioides difficile* infection in patients with underlying comorbidities. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1600.
20. Khanna S, Kao DH, Lee C, et al. Time to recurrence in patients with *Clostridioides difficile* infection treated with placebo or RBX2660. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1608.
21. Allegretti JR, Kelly CR, Fischer M, et al. CP101, an investigational microbiome therapeutic for the prevention of recurrent *C. difficile* infection: a combined analysis of the PRISM3 (randomized placebo-controlled) and PRISM-EXT (open-label) trials. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1519.
22. Scharfen J, Kim AM, Fredell L, et al. Anticipated impact of live biotherapeutic products on fecal microbiota transplantation (FMT) practice. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1603.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA, DISBIOSIS E INFECCIONES CON AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

Impacto de la COVID-19 en gastroenterología: manifestaciones gastrointestinales agudas y crónicas

M. Schmulson

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM; Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido el 5 de junio de 2022; aceptado el 16 de junio de 2022

Durante la reciente DDW 2022 se registró una explosión de trabajos relacionados con la COVID-19 en gastroenterología. Se revisan los más importantes.

Síntomas GI en COVID-19 aguda

Si bien esto ya se conoce,¹ vale la pena mencionar un estudio del estado de Florida que notificó síntomas gastrointestinales (GI) en el 47% de los pacientes con COVID-19; empero, lo novedoso fue el hallazgo de una mayor proporción de estos síntomas en los pacientes no vacunados en comparación con los vacunados (48.9% vs. 38.3%).²

TIIC después de COVID-19

Ya con anterioridad se había esbozado el mecanismo subyacente para el desarrollo de estos trastornos, lo cual se ha confirmado de manera progresiva en las publicaciones médicas.³ En una encuesta internacional por internet en 210 pacientes con síntomas GI previos, incluidos SII (36%), gastroparesia (26%), estreñimiento (6%) y reflujo gastroesofágico (9%), el 70% señaló un efecto negativo de la COVID-19 sobre sus síntomas GI y el 73% un incremento de la ansiedad y la depresión por la pandemia. Con posterioridad, 30% se diagnosticó con SII luego de COVID-19 y 38% con otras

anomalías, entre ellas gastroparesia (53%), ERGE (13%) y diarrea (7%), e incluso 7% con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).⁴ Otro estudio en Tailandia siguió a 188 pacientes que se hospitalizaron por COVID-19; sólo el 44.7% respondió al seguimiento telefónico de nueve meses y de ellos 3.6% refirió síntomas GI *de novo*, incluidos saciedad temprana (n = 1), diarrea (n = 1), estreñimiento (n = 2) y dolor abdominal (n = 2). Un paciente (1.2%) desarrolló dispepsia funcional y ninguno SII.⁵ Por su parte, en el estudio de Bashashati et al., en el cual este autor participó, 164 sujetos contestaron una encuesta por internet. De ellos, 81 (49%) desarrolló TIIC después de COVID-19. Si bien esta frecuencia es alta y puede tener un sesgo de selección de los respondedores a la invitación, 14% de los pacientes con TIIC luego de COVID-19 no mostró síntomas GI durante la enfermedad aguda. Además, se detectaron todo tipo de TIIC, los más frecuentes de los cuales fueron dispepsia funcional, SII, dolor torácico funcional, disfagia funcional y distensión abdominal funcional.⁶

Pese a que el modelo fisiopatológico para el desarrollo de TIIC después de COVID-19 se ha hipotetizado antes,³ es posible que las alteraciones inmunológicas persistentes en el tracto GI puedan contribuir a alteraciones funcionales del tubo digestivo que expliquen estos trastornos. Por

Correspondencia de autor: Dr. Balmis #148, Col. Doctores, C. P. 06726, México D.F. México. Tel. 55 5623 2673.
Correo electrónico: maxjulio@prodigy.net.mx (M. Schmulson)

ejemplo, en un estudio en biopsias duodenales e ileales se confirmó la presencia de anomalías en la inmunidad innata y adaptativa en la mucosa intestinal de pacientes luego de COVID-19 hasta por 10 meses, lo cual puede reflejar no sólo la persistencia viral sino también la disregulación de las células inmunitarias.⁷ Por otra parte, el uso de antibióticos en pacientes con COVID-19 se vinculó con persistencia del virus SARS-CoV-2 en el tracto GI, lo que sugiere un papel importante del microbioma intestinal en la ausencia del virus del tubo digestivo, probablemente por exclusión competitiva o estimulación de la secreción de interferones, lo cual no es claro. Además, la inflamación intestinal determinada por las concentraciones de calprotectina fecal fue mayor en pacientes con COVID-19 hospitalizados en unidades de cuidado intensivo; mayores valores de calprotectina se hallaron en pacientes sometidos a los regímenes más intensos de antibióticos y con las mayores cifras de SARS-CoV-2 en heces.⁸ Otro aspecto del cual se conoce poco es el efecto de la vacunación contra COVID-19 sobre los síntomas de los TIIC. En un estudio de 538 pacientes con estos trastornos, 13% había contraído COVID-19 y el 32% notificó exacerbación de los síntomas, especialmente aquéllos con gastroparesia. Además, el 83.8% se había vacunado, pero sólo el 1.8% señaló exacerbación de los síntomas con las vacunas (ninguno con trastornos esofágicos, siete con trastornos gástricos [cinco con gastroparesia, uno con síndrome de vómito cíclico, uno con gastroparesia diabética], y dos con trastornos colónicos). La limitante de este estudio es la falta de un grupo control.⁹

Fisiopatología

Las serinproteasas son necesarias como coadyuvantes del receptor ACE2 para la fijación del SARS-CoV-2 a las células epiteliales intestinales. Un estudio de San Luis, Missouri, demostró que la mayor expresión de estas proteasas puede predecir la infección por el SARS-CoV-2 y son un potencial blanco terapéutico, así como un biomarcador de riesgo de complicaciones intestinales en pacientes con COVID-19.¹⁰ Por otra parte, un estudio de Argentina evaluó los valores séricos de citocinas y la microbiota intestinal entre pacientes con COVID-19 hospitalizados ($n = 143$) con (13.3%) respecto de sin (86.7%) diarrea (D) y controles sanos ($n = 53$). Aquellos con D presentaron menores cifras de citocinas proinflamatorias; y si bien los pacientes con COVID-19 mostraron disminución de los filotipos *Actinobacterias* y *Firmicutes* y aumento de *Bacteroidetes* en comparación con los controles, no hubo diferencias entre con y sin D. Estos datos confirman la activación inmunitaria y la disbiosis que se ha informado en la COVID-19.¹¹ Otro estudio *in vitro* demostró que la infección de los enterocitos por el SARS-CoV-2 induce estrés en el retículo endoplásmico (RE) y la liberación de patrones moleculares relacionados con daño (DAMP) que sobreexpresan la expresión y liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP) por las neuronas entéricas. Asimismo, el estrés del RE y la secreción de VIP inhiben la absorción de líquidos a través de una disminución de la expresión del receptor del intercambiador de sodio/hidrógeno (NHE3) en el borde en cepillo de los enterocitos. Los datos apoyan la diafonía epitelioneuronal que puede explicar la diarrea del COVID-19.¹²

Potencial contagio del personal de endoscopia

Un aspecto que aún es controversial es determinar si el SARS-CoV-2 se puede o no replicar en las células epiteliales intestinales y ser una fuente de contagio para el personal de unidades de endoscopia. Un estudio analizó a 112 pacientes sometidos a procedimientos electivos (100 sin antecedente y 12 con antecedente de COVID-19 pero recuperados al momento de la endoscopia). Recolectaron biopsias y líquido de colon, íleon, duodeno y estómago durante los procedimientos y las muestras se analizaron por PCR. En aquéllas positivas se determinó la presencia o no de virus viable. Sólo se detectó virus de SARS-CoV-2 en tres muestras de líquido colónico, pero no fueron viriones infectantes. Más aún, los virus se inactivaban rápidamente y ello sugiere que, a pesar de que el colon es un reservorio para el SARS-CoV-2, el riesgo de contagio es prácticamente nulo.¹³

Tratamiento

Se ha postulado el uso de probióticos para el tratamiento de la disbiosis producida en COVID-19 y para el tratamiento de los síntomas GI de la pandemia, si bien hay pocos estudios al respecto.¹⁴ Zhang et al. demostraron en China en un estudio multiómico que un mayor número de pacientes hospitalizados que recibieron el simbiótico SIM01 desarrolló anti-SARS-CoV-2 IgG que los controles y reducción de citocinas proinflamatorias a nivel sistémico.¹⁵

Vacunación

La relación de la vacunación con la microbiota intestinal y los títulos de anticuerpos es un aspecto que ha cobrado interés. En Nueva York se estudiaron muestras fecales de ocho pacientes 10 días antes de la primera vacuna RNAm y 10 después de la segunda vacuna. Luego de la vacunación se identificó una disminución de la familia *Bacteroidaceae* en todos los sujetos y un incremento de la abundancia de *Lachnospiraceae* en la mayoría, además de otros cambios en la microbiota. Aquéllos con títulos intermedios de anticuerpos mostraron una microbiota muy diferente respecto de los demás. Asimismo, altas cifras de anticuerpos posteriores a la vacunación se vincularon con taxones de *Bifidobacteriales* y *Lactobacillales*. La explicación de esta relación está aún por dilucidarse.¹⁶ Hay que resaltar dos estudios sobre la vacunación en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Por una parte, la frecuencia y gravedad de los síntomas luego de la tercera vacuna de RNAm son casi siempre similares o menores incluso que los observados luego de la segunda vacuna; y la presencia de síntomas graves después de la segunda no predice la gravedad tras la tercera.¹⁷ Por otro lado, un análisis de 1 285 pacientes con EII de un registro nacional de 26 centros de Estados Unidos confirmó disminución de la respuesta humoral de estos pacientes, pero sin diferencias en la respuesta celular en comparación con los controles, luego de vacunas RNAm.¹⁸ Lo anterior presupone un mayor riesgo de COVID-19 en EII probablemente por disminución en la inmunización y apoya la necesidad de vacunas de refuerzo en pacientes con EII, así como y la educación de los médicos tratantes, ya que en algunos casos éstos recomiendan a sus pacientes no vacunarse.

Financiamiento

Realizado con fondos de investigación de la División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

Conflicto de intereses

El autor es ponente para Alfasigma México, Armstrong, Carnot, Ferrer, Medix y Takeda México. Recibió apoyos para la investigación de Asofarma y Alfasigma México. Realiza actividades educativas para Carnot y es consultor para Gemelli Biotech y Promed-Praga.

Referencias

- Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Beware: gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev Gastroenterol Mex (engl ed.)* 2020;85:282-7.
- Hemaidan A, Hemaidan SM, Farra W, et al. The incidence of gastrointestinal symptoms in 567 SARS-CoV-2 infected patients during the surge due to delta variant, and the impact on the healthcare system. Sesión de carteles presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1069.
- Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2021;116:4-7.
- Barrett-Englert M, Rao A, Chey S, et al. Covid-19 exacerbates existing digestive disorders and triggers new digestive symptoms and diagnoses: results from an international patient survey. Sesión de carteles presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1054.
- Shoosanglertwijit R, Pitisuttithum P, Patcharatrakul T, et al. Predictors of viral shedding in fecal samples among coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients and subsequent functional gastrointestinal disorders (FGIDs). Sesión de carteles presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1048.
- Bashashati M, Nakhli RE, Sarosiek I, et al. Post-covid-19 disorders of gut-brain interaction (DGBI): an internet-based epidemiological study. Sesión de carteles presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1062.
- Meringer H, Tokuyama M, Tankelevich M, et al. Persistent immune cell abnormalities in the intestinal mucosa of patients after recovery from Covid-19 infection. Sesión oral presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. 1161.
- Sharma A, Martin A, Moskowitz JE, et al. In-patient antibiotic exposure promotes Sars-CoV-2 persistence in the GI tract in covid-19 admitted patients. Sesión oral presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. 1166.
- Silver P, Coles M, Parkman HP. Covid and Covid vaccination among outpatients with functional GI and GI motility disorders; effects on GI symptoms. Sesión de carteles presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1063.
- Alvarado DM, Son J, Sonnek N, et al. Expression of epithelial proteases predicts Sars-CoV-2 entry in human enteroids. Sesión de carteles presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1110.
- Piskorz M, Pisarevsky AA, Ludueña G, et al. Covid-19: diarrhea, inflammation and intestinal microbiota. Sesión de carteles electrónicos presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. EP1324.
- Balasubramaniam A, Tedbury P, Gracz AD, et al. Enteric neuronal vasoactive intestinal peptide mediates Sars-CoV-2 associated diarrhea. Sesión de carteles presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1273.
- Gentry AB, Cherne MD, Nemudraia A, et al. Sars-CoV-2 is detected in the gastrointestinal tract of asymptomatic outpatients using routine endoscopy but poses minimal transmission risk. Sesión oral presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. 651.
- Linares-García L, Cárdenas-Barragán ME, Hernández-Ceballos W, et al. Bacterial and fungal gut dysbiosis and *Clostridium difficile* in COVID-19: a review. *J Clin Gastroenterol* 2022;56:285-98.
- Zhang L, Xu ZL, Yan Mak JW, et al. Longitudinal multi-omics reveals mechanisms underlying beneficial effects of a novel microbiome immunity formula (SIM01) in Covid-19 patients. Sesión oral presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. 322.
- Mendoza Venzon M, Newell L, Schluter, J, et al. Gut microbiome changes associated with higher and longer-lasting antibody titers following Covid-19 vaccination. Sesión de carteles presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1020.
- Mujukian A, Li D, Debbas P, et al. Post-vaccination symptoms after a third dose of Sars-CoV-2 mRNA vaccination in patients with inflammatory bowel disease. Sesión oral presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. 656.
- Li D, Xu A, Ebinger J, et al. Patients with inflammatory bowel disease have impaired humoral but preserved cellular responses to Sars-CoV-2 mRNA vaccination. Sesión oral presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. 653.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA, DISBIOSIS E INFECCIONES CON AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

Disbiosis en enfermedades gastrointestinales en el paciente pediátrico

L. E. Flores-Fong

Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 10 de junio de 2022; aceptado el 21 de junio de 2022

La microbiota es el conjunto de microorganismos vivos ubicados en el tracto gastrointestinal, indispensable en múltiples funciones del organismo, como la regulación inmunológica, control de la inflamación sistémica, mejoría de la neurotransmisión y del proceso de digestión, y la absorción de nutrimentos.¹

El hábitat en el que suceden estos eventos fisiológicos, los genes de los microorganismos que conforman la microbiota y las condiciones ambientales presentes se definen como microbioma.²

Por lo tanto, la disbiosis es una alteración de la homeostasis de la microbiota y su microbioma por cambios en su composición, funcionamiento, orden o distribución, lo que predispone a los niños a la adquisición de enfermedades gastrointestinales, alérgicas, autoinmunitarias, metabólicas, neurológicas y del comportamiento, entre muchas otras.³

Los trabajos de investigación sobre disbiosis y trastornos gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, alergias, inflamación sistémica y trastornos neurológicos como el autismo, entre otros padecimientos, fueron uno de los tópicos de mayor interés en el Congreso de Enfermedades Digestivas y de la Reunión Anual de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. A continuación se describen los estudios más relevantes.

Disbiosis y enfermedad inflamatoria intestinal

Hosseini et al. realizaron un estudio en el que inscribieron a niños con enfermedad de Crohn en remisión y controles sanos a quienes se les tomaron muestras de heces antes y después de trasplante fecal, en las que se midió el perfil de metabolitos relevantes en la fisiopatología de la inflamación de la mucosa en la enfermedad de Crohn; se identificaron importantes diferencias en las muestras basales tomadas en ambos grupos. Luego del trasplante fecal, el perfil de metabolitos en heces de los pacientes con enfermedad de Crohn era muy similar al de los controles sanos. Estos hallazgos sugieren que el trasplante fecal puede ser una herramienta útil en el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y apoya la hipótesis de la disbiosis como precipitante de la disregulación inmunológica de la enfermedad de Crohn.⁴

Disbiosis y obesidad

Wang et al. realizaron un trabajo en el que recopilaron datos de la actividad física y peso dos veces al año desde 1986 de 51,529 varones en el estudio de *Health professional follow up*; en 2012-2013 efectuaron un subcorte de 307 hombres sanos quienes suministraron dos muestras de heces y dos muestras de sangre de forma basal y a los seis meses tras la primera, para lo cual utilizaron acelerómetros por

Correspondencia de autor: Salvador Quevedo y Zubieta 750, Col. La Perla, C. P. 44360, Guadalajara, Jal. México. Tel. 33 1043 2615. Correo electrónico: laufloresfong@gmail.com (L. E. Flores-Fong)

siete días consecutivos; la información de éstos y el promedio registrado de actividad física de 1986 a 2012 se usaron para evaluar la actividad física reciente y de largo plazo, respectivamente. Se analizaron 925 metagenomas de muestras fecales, 340 metatranscriptomas fetales y 468 muestras sanguíneas, y se evaluó la diversidad de especies microbianas, MetaCyc, enzimas y familias de genes como potenciales modificadores de la actividad física reciente y a largo plazo en relación con el cambio en el peso desde los 21 años y en los seis años posteriores a la recolección de heces, así como cálculos transversales del IMC, porcentaje de masa grasa, PCR sanguínea y hemoglobina glucosilada de manera simultánea a la obtención de heces. Validaron sus hallazgos en 220 mujeres del *Nurse's Health Study 2* y concluyeron que los individuos colonizados con *Alistipes putredinis* tuvieron mejor perfil bioquímico y pérdida de peso por actividad física que los sujetos que carecían de esos parámetros. Esto reforzó la hipótesis de la regulación metabólica de lípidos e hidratos de carbono por la microbiota.⁵

Disbiosis y síndrome de intestino corto

En la reunión anual de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del 2021, Pauline et al. de la Universidad de Alberta presentaron el siguiente estudio: control de la disbiosis en el síndrome de intestino corto, comparación de antibióticos orales con probióticos, efecto en el microbioma, producción de ácidos grasos de cadena corta y adaptación.

Los niños con síndrome de intestino corto se encuentran en riesgo de disbiosis, especialmente por disminución de la diversidad con consecuencias como crecimiento bacteriano excesivo; el tratamiento actual consiste en antibióticos de amplio espectro que tienen el potencial de disminuir aún más la diversidad. En cerdos recién nacidos con síndrome de intestino corto se comparó la composición de la microbiota, su diversidad, la producción de ácidos grasos de cadena corta y la adaptación intestinal después de un tratamiento con probióticos (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) respecto del metronidazol oral. Comparado con el metronidazol, el grupo que recibió probióticos y placebo tuvo abundancia en el filo *Bacteroidetes* y el mismo grupo mostró un incremento de la producción de ácido butírico. El grupo que recibió metronidazol

tuvo valores elevados de proteobacterias, como enterobacterias y enterococos, y se identificó un crecimiento mayor del yeyuno en pacientes que recibieron probióticos.

La conclusión fue que el uso de probióticos generó un mejor perfil de microbioma que el grupo con metronidazol, así como mayor producción de ácidos grasos de cadena corta y mejor adaptación y crecimiento intestinal que el grupo que recibió metronidazol.

Esto sustenta la hipótesis de que los antibióticos intraluminales producen disbiosis al afectar la adaptación intestinal en el síndrome de intestino corto y el uso de probióticos puede acelerar la recuperación.⁶

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, et al. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36:241-5.
2. Álvarez J, Fernández-Real J.M, Guarner F, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología* 2021;44:519-35.
3. Serrano CA, Harris PR. Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad. *Rev Chil Pediatr* 2016;87:151-3.
4. Hosseini PK, Durazno-Arvizu RA, Michail S. Gut metabolomic profiles in pediatric patients with Crohn's disease prior to and after receiving fecal microbiota transplant. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1653.
5. Wang K, Menta RS, Nguyen LH, et al. The gut microbiome modulates body weight response to physical activity. Sesión de orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 398.
6. Pauline M, Fouché J, Wizzard P, et al. Managing dysbiosis in short bowel syndrome. A comparison of oral antibiotics to probiotics: impact on the microbiome, short chain fatty acid production and adaptation. Sesión de carteles presentada en reunión NASPGHAN virtual; 2021 diciembre 12-18. 450.