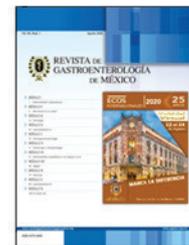




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Microbiota en enfermedades gastrointestinales

M. A. Valdovinos-Díaz

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

Recibido el 11 de mayo de 2020; aceptado el 25 de mayo de 2020

Los trabajos de investigación sobre el microbioma intestinal en salud y enfermedad es todavía uno de los tópicos de mayor interés en el congreso de enfermedades digestivas. A continuación se describen los estudios más relevantes.

El microbioma del intestino delgado varía con la edad

El grupo de Pimentel¹ presentó el primer protocolo a gran escala para definir las características del microbioma en el intestino delgado de sujetos sanos en diferentes grupos etarios, resultado de un análisis detallado del estudio REIMAGINE. Este grupo de investigadores realizó un análisis metagenómico de la microbiota en aspirados duodenales en individuos sanos de 20 a 79 años de edad, divididos en seis décadas: 20 a 29 (n = 17), 30 a 39 (n = 27), 40 a 49 (n = 24), 50 a 59 (n = 58), 60 a 69 (n = 68) y 70 a 79 años (n = 45). Los resultados mostraron que la diversidad alfa decreció con la edad. Esta disminución de la diversidad se relacionó con un incremento de las gammaproteobacterias. Esta clase bacteriana aumentó con la edad. Hubo una diferencia significativa en la diversidad beta cuando se comparó el grupo de mayor edad (70 a 79 años) con el grupo más joven (20 a 29 años). Además, hubo 194 diferencias de género y 91 cambios

de familia de bacterias a través del espectro de edad analizado.

Los diabéticos tipo II con peso normal tienen cambios significativos en el microbioma del intestino delgado y se relacionan con los valores de incretina y glucemia

Existe evidencia acumulada que ha mostrado el efecto del microbioma intestinal en los procesos metabólicos y de la relación del microbioma fecal con la diabetes tipo 2 (DM2). El grupo de Pimentel² presentó el primer estudio a gran escala para definir las características del microbioma en el intestino delgado de pacientes con DM2 y peso normal en comparación con controles pareados por edad, género e índice de masa corporal. Se llevó a cabo un análisis metagenómico de aspirados duodenales y química sanguínea, colesterol, glucosa y cifras séricas de insulina. Se estudió a 12 pacientes con DM2 y 12 controles. Los resultados mostraron que los diabéticos tenían una abundancia relativa del género *Scardovia* y tuvieron valores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) respecto de los controles. El género *Actinobacillus* estuvo aumentado en

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, C. P. 14080, CDMX. Tel. 55733418
Correo electrónico: miguelvaldovinosd@gmail.com (M. A. Valdovinos-Díaz)

los pacientes con DM2. Entre todos los individuos, las cifras de GLP-1 se elevaron en la presencia de *Scardovia* y los valores altos de glucosa se vincularon con la presencia de *Actinobacillus*.

El microbioma del esófago de Barrett sin displasia se diferencia del displásico

El grupo de Wang de la Clínica Mayo³ estudia el microbioma de biopsias esofágicas con técnicas metagenómicas de pacientes con esófago de Barrett con (EBCD) y sin displasia (EBSD). Este grupo estudió 20 especímenes, 10 EBSD y 10 EBCD. Además, se analizó el microbioma de los tres EBCD tratados con ablación y recurrieron con displasia después de un año de respuesta completa. Los resultados del análisis del componente principal mostraron que existen grupos bacterianos que pueden separar los EBCD de los EBSD con base en las características del microbioma. El perfil bacteriano del EBCD recurrente fue diferente en relación con el microbioma del estado anterior a la ablación.

Nuevas cepas bacterianas se relacionan con los síntomas y la gravedad del síndrome de intestino irritable

El grupo de Ringel⁴ investigó la relación entre el microbioma intestinal y dos síntomas cardinales del síndrome de intestino irritable (SII): dolor y distensión abdominal objetiva y subjetiva mediante un análisis metagenómico de muestras de materia fecal. Se estudiaron 408 muestras fecales de 151 pacientes con SII. Se evaluaron los síntomas mencionados con una escala de Likert del 1 al 10 y el índice de gravedad del SII (IBS-SSS por sus siglas en inglés). Los resultados mostraron que 233 cepas bacterianas estuvieron significativamente disminuidas en el grupo con dolor de intensidad alta en comparación con el grupo con intensidad baja. La abundancia de dos especies y un género estuvo significativamente reducida en el grupo con dolor de intensidad alta respecto del grupo con intensidad baja. El dolor y la distensión objetiva se vincularon con menor riqueza de cepas bacterianas. El puntaje IBS-SSS alto se acompañó de menor diversidad y riqueza. Hasta 623 cepas se relacionaron con la gravedad del SII.

El trasplante de microbiota fecal mejora los desenlaces clínicos en pacientes con organismos multirresistentes a los antibióticos

Ghani y colaboradores⁵ condujeron un estudio de prueba de concepto en el cual hipotizaron que en pacientes afectados con microorganismos multirresistentes a antibióticos (MDRO por sus siglas en inglés) el trasplante de microbiota fecal (TMF) no sólo contribuye a la descolonización de estos microorganismos, sino también a la desinfección y previene la invasión por estas u otras bacterias.

El TMF se realizó en 20 pacientes con colonización intestinal por MDRO. Los desenlaces clínicos y microbiológicos se evaluaron seis meses antes y después del TMF. Los resultados mostraron que 41% experimentó descolonización de

MDRO por seis meses luego de FMT. Nueve pacientes tratados tenían infección urinaria por bacterias productoras de betalactamasa (ESBL). Se observó una reducción de las infecciones urinarias por estas bacterias en los seis meses posteriores al FMT comparados con los seis meses antes del TMF. En ocho individuos trasplantados de médula ósea hubo una reducción de la estancia hospitalaria y menos días de administración de carbapenémicos. También se advirtió una menor frecuencia de bacteriemias por MDRO durante los seis meses siguientes TMF. No hubo efectos adversos relacionados con el TMF.

Volatomics en la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable

La necesidad de encontrar biomarcadores para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y SII ha estimulado el desarrollo de nuevas técnicas, como la investigación de los compuestos orgánicos volátiles (VOC, por sus siglas en inglés). Van Malderen y colaboradores⁶ efectuaron una revisión sistemática de los VOC en EII y SII y evaluaron 24 estudios. En 17, los VOC diferenciaron entre SII, EII y voluntarios sanos en muestras de aliento y fecales. Los compuestos promisorios para el diagnóstico son propano-1-ol para el diagnóstico y vigilancia de pacientes con EII y 1-metil-4-propano-2-ilciclohexa-1,4-dieno (γ -terpineno) como biomarcador de SII. Además, en tres se encontró que los VOC predicen los desenlaces terapéuticos en EII y SII. Sin embargo, la limitante es la falta de estandarización de la metodología.

Conclusiones

1. El microbioma del intestino delgado posee cambios significativos en relación con las diferentes décadas de la vida. Las gammaproteobacterias se incrementan notablemente con la edad.
2. El microbioma del intestino delgado con DM2 muestra cambios notorios en relación con los no diabéticos. El género *Scardovia* coloniza el intestino y se correlaciona de manera negativa con los valores de GLP-1. El género *Actinobacillus* se vincula con cifras elevadas de glucemia.
3. El EBCD se relaciona con diferentes filos y bacterias en comparación con el EBSD. El BE recurrente tiene un perfil bacteriano distinto del estado anterior a la ablación. Estos datos sugieren que el microbioma esofágico se vincula con la progresión a displasia del EB.
4. Existen perfiles de microbiomas y cepas específicas relacionadas con el dolor y distensión abdominal en pacientes con SII. Estos hallazgos pueden ser la base para el desarrollo de productos bacterianos útiles en el tratamiento del SII.
5. La indicación del TMF en pacientes colonizados por MDRO es segura y tiene beneficios, como la disminución de la estancia hospitalaria, el requerimiento de antibióticos y los episodios de infecciones invasivas.
6. Los VOC son potenciales biomarcadores no invasivos en aliento y heces en la medicina personalizada.

Financiamiento

No se recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

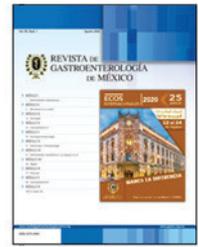
Referencias

1. Celly S, Sedighi R, Leite G, et al. The small intestinal microbiome varies with age: results from the reimagine study. Sesión de orales en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago. IL. 618.
2. Celly S, Leite G, Barlow G, et al. Normal weight type 2 diabetes is associated with changes in the small bowel microbiome that appear linked to incretin levels and glycemic control: results from the reimagine study. Sesión de orales en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago. IL.131.
3. Hanada Y, Jason K, Chang EB, et al. The microbiome of Barretts esophagus with development of neoplasia. Sesión de orales en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago. IL. 156.
4. Ben-Shab SK, Meshner S, Haber E, et al. Microbiome genomics reveals novel bacterial strains associated with irritable bowel syndrome symptoms and disease severity. Sesión de orales en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago. IL. 397.
5. Ghani R, Mullish BH, McDonald JA, et al. Fecal microbiota transplant for multi-drug resistant organisms: improved clinical outcomes beyond intestinal decolonisation. Sesión de orales en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago. IL. 1144.
6. Van Malderen K, De Man J, De Winter BY, et al. Volatomics in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: present and future. Sesión de carteles en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago. IL. Mo1533.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Probióticos, prebióticos y simbióticos en enfermedades gastrointestinales

A. T. Abreu y Abreu

Hospital Ángeles del Pedregal

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 11 de junio de 2020

De dos foros académicos internacionales, el de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos, y el de la *Digestive Disease Week* de este año, se desprenden las siguientes revisiones.

En primer lugar, como informe de un estudio multicéntrico realizado en España, se buscó demostrar la eficacia de un complemento de probióticos, enzimas digestivas y zinc en pacientes con intolerancia alimentaria, tratados con el complemento Prodiorym®: *Streptococcus thermophilus* STB81, *Lactobacillus plantarum plantarum* LP90, *Pediococcus pentosaceus* PP06, papaína 3250 U, amilasa 130 U, 75.25 mg de fructo-oligosacárido (FOS) y 4.75 mg de citrato de zinc. Cada paciente tenía tres a siete alimentos positivos causantes de síntomas, como dolor/distensión abdominal, estreñimiento/diarrea, reflujo gastroesofágico, cefalea, mialgias, artralgias, dermatitis, alteraciones del sueño o dificultad para la concentración. Treinta de los casos revisados se trataron con dieta sin los alimentos relacionados con intolerancia y otros 40 además con el complemento mencionado. En la metodología se incluyó a personas que acudieron a la consulta médica de 17 a 70 años atendidos entre 2018 y 2019. Se excluyó a los individuos que no realizaron la analítica diagnóstica y revisión a los seis meses, pruebas de intolerancia alimentaria de tercera generación, pacientes tratados con otros medicamentos o complementos y aquellos

que no adoptaron la dieta de forma correcta. Los resultados mostraron que los pacientes que consumieron un comprimido diario por tres meses tuvieron mejoría sintomática respecto de los tratados sólo con dieta, sin que tuvieran reacción positiva de intolerancia adicional a otros alimentos en la analítica seis meses después y sus reacciones a los alimentos a los que eran positivos se tornaron negativas, además de que pudieron reintroducir los alimentos excluidos; se concluyó que este simbiótico mejora los síntomas con intolerancia alimentaria y ayuda a la recuperación dietaria y clínica de los síntomas relacionados con intolerancia.¹

Del Departamento de Microbiología y Farmacia de la Universidad de Granada se presentó el trabajo sobre la búsqueda de probióticos con potencial metabolizador de xenobióticos obesógenos con base en la premisa de que la exposición de sustancias genobióticas de la dieta (bisfenoles tipo A-BPA-, ftalatos, benzofenonas y metales pesados) puede precipitar cambios metabólicos y trastornos endocrinos, efectos que pueden modularse con el uso de cepas probióticas. Este grupo analizó el potencial modulador de diversas cepas probióticas y determinó por medios experimentales sus capacidades metabolizadoras mediante varias concentraciones de exposición a xenobióticos obesógenos tipo BPA; el objetivo era determinar la tolerancia o capacidad degradadora o adsorbente de cada cepa probiótica. Este grupo

Correspondencia de autor: Camino a Santa Teresa 1055-501, Col. Héroes de Padierna, C. P. 10700, Ciudad de México. Tel. 5551354372. Correo electrónico: aaanabr571@gmail.com (A. T. Abreu y Abreu)

demonstró tasas de eliminación de BPA difenciales en *Lactobacillus gasseri* (87.7%) y *Lactobacillus fermentum* (83.6%) mayores al resto de las cepas probióticas y no probióticas, lo que demostró también que cada bacteria tiene una tasa y velocidad de eliminación específicas y destacó que todas las cepas eran capaces de eliminar el mayor porcentaje de BPA conforme disminuía la concentración del contaminante; esto reveló diferentes adaptaciones a éste, además de que un consorcio de bacterias es más efectivo en la eliminación de contaminantes de la dieta como el BPA (89.3%) que las bacterias probióticas individuales.²

En un tercer estudio, el Instituto de la Grasa y el Instituto Micalis de Francia evaluaron las propiedades probióticas *in vivo* de cepas de *Lactobacillus pentosus* aisladas de las aceitunas de mesa, con base en las tendencias actuales dirigidas hacia la búsqueda de alimentos funcionales que proporcionen propiedades probióticas o características inherentes, de tal modo que actúen como un transportador de microorganismos beneficiosos en el consumidor. En este sentido, se analizó a la aceituna de mesa, que posee lactobacilos formadores de biopelículas con numerosas propiedades probióticas, entre ellas la regulación del sistema inmunitario, la producción de citocinas antiinflamatorias y la disminución de alteraciones inmunológicas o enfermedades inflamatorias intestinales. Se aislaron previamente cepas de las aceitunas de mesa mediante la medición de sus propiedades inmunomoduladores *in vitro* y la validación de su efecto protector *in vitro* en un modelo murino con colitis crónica inducida. Para ello se emplearon 13 cepas de *L. pentosus* y tres de *L. plantarum* aisladas de las aceitunas. Las propiedades antiinflamatorias se evaluaron al cuantificar de forma independiente su capacidad para suprimir la secreción de la citocina IL-8 por la línea celular humana en HT-29 previamente estimulada con TNF- α . Por otro lado, se utilizó la línea celular murina RAW 264.7 para determinar la capacidad de la cepa para modular la citocina proinflamatoria IL-6 y la antiinflamatoria IL-10. Se identificó que *L. pentosus* *LPG1* mostró excelentes propiedades probióticas en la modulación de la producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, buena capacidad para reducir la secreción de IL-8 por HT-29 y un destacable protector en el modelo con colitis.³

Por otra parte, en un estudio multicéntrico de Australia se analizó la presencia de polioles como productos clave para la elaboración de bifidobacterias y la riqueza bacteriana reducida observada con una ingestión moderada de prebióticos obtenidos por alimentos por sujetos australianos saludables, bajo la presunción de que los complementos de fibra o prebióticos aumentan casi siempre en la abundancia relativa de bifidobacterias en personas sanas, con variables sobre otras bacterias intestinales que se consideran enriquecidas de manera selectiva por estos sustratos. Se partió de la base de que la forma en que las dietas de diferente contenido prebiótico pueden afectar a las comunidades

bacterianas y fúngicas intestinales; aunque esto no se ha explorado en términos de interacción, se buscó comparar las características de estructura-función de la microbiota intestinal y las interacciones dietarias luego de consumir una dieta que proporcionara una cantidad baja o moderada de sustratos prebióticos a través de un estudio cruzado aleatorio ciego simple; en éste, 18 sujetos adultos sanos de Australia se asignaron al azar para consumir una dieta alta en fibra que proporcionara un grado bajo o moderado de contenido prebiótico durante tres semanas. El DNA extraído de muestras fecales se usó para producir procariotas (bacterias/arqueas) y perfiles de comunidades fúngicas a través del 16S rRNA y la secuenciación de amplicones a través de las secuencias de regiones 2 ITS-2, respectivamente; se encontró reducción de la riqueza de procariotas que reflejó un aumento significativo de la abundancia relativa del género *Bifidobacterium*. Los linajes fúngicos relacionados con *Saccharomyces* fueron los más abundantes en toda la cohorte con ambas dietas, lo que revela un aumento significativo de los recuentos de genes para el transporte y el metabolismo del poliol (sorbitol y manitol), atribuible a especies capaces de usar polioles para el crecimiento (*B. longum* y *B. adolescentis*).⁴

Financiamiento

El autor no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses para la realización de esta revisión.

Referencias

1. López-Jiménez M, Fernández-Robles R, Murillo-Montes M, et al. Eficacia de un complemento de probióticos, enzimas digestivas y zinc en pacientes con intolerancias alimentarias. Sesión de carteles presentada en: XI Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos; 2020; febrero 12-14, Granada, Esp. Usos Clínicos. P3.
2. López-Moreno A, Aguilera M. Búsqueda de probióticos con potencial metabolizador de xenobióticos obesógenos. Sesión de carteles presentada en: XI Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos; 2020 febrero 12-14, Granada, Esp. Microbiología 2. P38.
3. Benítez-Cabello A, Torres-Maravilla E, Bermúdez-Humarán L, et al. Propiedades probióticas *in vivo* de cepas de *Lactobacillus pentosus* aisladas de aceitunas de mesa. Sesión de carteles presentada en: XI Workshop Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos; 2020; febrero 12-14, Granada, Esp. Microbiología 1. P31.
4. Murtaza N, Collins L, Krause L, et al. Polyols are a key driver of the bifidobacteria niche expansion and reduced bacterial richness observed with a moderate intake of food-borne prebiotics by healthy australian subjects. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa 1972.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Infección por *Helicobacter pylori*

F. Esquivel-Ayanegui

Hospital Star Médica Morelia

Recibido el 23 de mayo de 2020; aceptado el 28 de mayo de 2020

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es muy prevalente y la investigación continúa en diferentes áreas. En esta revisión se presentan resultados de trabajos presentados en la Semana Europea de Gastroenterología (UEGW) del 2019 y de trabajos enviados a la *Digestive Disease Week* (DDW) del 2020.

En los últimos años se ha investigado acerca de los factores bacterianos y del huésped que intervienen en el daño inflamatorio y las alteraciones epiteliales precursoras de la carcinogénesis gástrica. El riesgo de cáncer se incrementa por la expresión del sistema secretor tipo IV de cag (cagT4SS), encargado de transferir diversas sustancias a la célula epitelial, incluido el DNA bacteriano. Entre los receptores que detectan y responden a ácidos nucleicos se encuentran el STING que reacciona al DNA y el RIG-1 que reconoce RNA extraño. Dooyema y colaboradores¹ estudian la respuesta de células gástricas tratadas con STING y RIG-1. La preincubación (4 h) con *H. pylori* antes de estímulo con cGAMP (agonista de STING) o el cocultivo simultáneo con *H. pylori* y cGAMP mostraron reducción de 50% de la estimulación de STING, independiente del estado funcional de cag ($p < 0.0001$), así como una disminución significativa de la estimulación de RIG-1 ($p < 0.0001$). Para evaluar el papel de STING sobre el daño causado por *H. pylori in vivo* a ratones deficientes de STING e infectados con una cepa cag+ no se

les detectó aumento de la expresión o activación, pero sí un aumento significativo ($p < 0.0001$) de la actividad inflamatoria, en comparación con controles no infectados. Esto parece sugerir que *H. pylori* induce mecanismos supresores de la respuesta inmunitaria dependientes de nucleótidos en las células del huésped e independientes del cagT4SS, lo que contribuye a su persistencia en el estómago.

En relación con los mecanismos de defensa al estrés genotóxico inducido por *H. pylori*, Palrasu y colaboradores² investigaron cómo la bacteria regula el daño al DNA, la respuesta apoptótica y a la proteína Siva-1, importante en la reacción al estrés celular. Se estudió a ratones infectados con una cepa cagA o con la mutante isogénica cagE y, para validar los resultados, a sujetos infectados cagA+ ($n = 13$), cagA- ($n = 13$) y no infectados ($n = 6$). La expresión de las proteínas Siva-1, XIAP (pSer87), XIAP, AKT y P13K se analizó en el tejido gástrico y en lisados de células infectadas mediante *Western blott* e inmunohistoquímica. Se evaluó el papel de cagA en la regulación de Siva-1 y el efecto de su expresión ectópica en las células. *H. pylori* activa a la E3-ligasa de XIAP que aumenta la distribución de Siva-1 y ello produce degradación proteosómica e inhibición de la apoptosis. Los individuos infectados con bacterias cagA+ tuvieron una reducción significativa de la expresión de Siva-1, con aumento de fosforilación en Ser87 (XIAP), en comparación con el grupo

Correspondencia de autor: Virrey de Mendoza 1998-609; Col. Félix Ireta, C. P. 58070, Morelia, Mich. Tel. 4433405007.
Correo electrónico: fcoesquivela@hotmail.com (F. Esquivel-Ayanegui)

cagA-. Se demuestra que *H. pylori* compromete la respuesta al daño apoptótico y del DNA, lo que induce la degradación de la proteína Siva-1 por efecto específico de cepa y que el factor de virulencia cagA favorece la supervivencia de las células epiteliales dañadas, que tal vez participan en el inicio de la carcinogénesis.

La cascada mutagénica que incluye al remodelamiento metaplásico de la mucosa infectada por *H. pylori* tiene una evolución y potencial de malignización aún no bien definidos, por lo que el conocimiento de la dinámica de las células precursoras y la diversidad clonal de la metaplasia intestinal podrían ser útiles en la vigilancia de pacientes con mayor riesgo de progresión. Waddingham y colaboradores³ proponen un sistema cuantitativo para evaluar el inicio, la expansión y diversidad clonal de la metaplasia intestinal (MI). Se analizó la mucosa gástrica de 12 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer, con un patrón en “parches” de la mucosa, y se midió el tamaño de éstos; se realizó una reconstrucción tridimensional (3D) y la secuenciación total del exoma para cuantificar la expansión clonal y la diversidad genética de la MI. Se compararon los hallazgos con los de la mucosa normal obtenida de 12 sujetos sometidos a manga gástrica para control de peso. Mediante modelamiento 3D se demostró por primera vez que el origen de la MI se halla en una célula precursora, dentro de una sola glándula, y esta línea se expande por la glándula hacia otras líneas celulares de diferenciación epitelial. En la dinámica de los marcadores clonales se demostró que la mucosa con inflamación crónica tiene una expansión 10 veces mayor, cuando se compara con la mucosa normal y en el análisis de secuenciación del exoma para reconstruir la filogenia clonal en la MI se identificó que la carga de mutaciones es semejante a la del cáncer. Se concluyó que la MI inicia en células individuales y que el grado de expansión explica la transformación en el tiempo hacia líneas precursoras de cáncer. Además, la diversidad genética clonal podría ser un marcador de riesgo para cáncer en pacientes con gastritis crónica.

Destaca el número de trabajos que evalúan las resistencias bacterianas y los tratamientos de erradicación, incluido el efecto de las guías de atención recientes en la eficacia terapéutica.

La resistencia a los antibióticos es la causa principal de la falla al tratamiento; algunas encuestas periódicas en Europa analizan este aspecto. Megraud y colaboradores⁴ informaron resultados de la encuesta 2018, que incluye datos de 1 246 pacientes positivos a *H. pylori*, estudiados en 24 centros de 19 países, sin tratamiento previo y quienes se sometieron a la prueba de sensibilidad antimicrobiana. La distribución por edad, sexo, motivo de consulta y hallazgos endoscópicos fueron los habituales para este tipo de enfermos. Se comunicó resistencia a claritromicina (CLA) en 21.9%; a levofloxacino (LEV) en 16.6%; a metronidazol (MET) en 38.5%; 30 cepas fueron resistentes a amoxicilina (AMX) en 2.4%; 4 a tetraciclina (TET) en 0.3% y a rifabutina (RIF) en 3.8%. Al comparar con encuestas previas se observó un incremento progresivo de los patrones de resistencia, sobre todo a CLA y MET y un aumento menor a LEV. Debido al incremento global de resistencia a CLA, las recientes guías de tratamiento en diferentes partes del mundo proponen que la terapéutica triple con CLA sólo se instituya en regiones con resistencia conocida < 15% y se sugiere el empleo de esquemas cuádruples, con bismuto (BIS) o concomitante (sin BIS)

o bien el tratamiento guiado por sensibilidad antimicrobiana, como esquemas de primera línea.

Meng-Shu y colaboradores⁵ notificaron resultados de un estudio aleatorio y controlado en 176 pacientes positivos a *H. pylori*, no sometidos antes a tratamiento. Un grupo (n = 88) recibió el esquema triple con CLA y otro (n = 88) el tratamiento guiado luego de realizar la prueba de PCR en jugo gástrico para determinar susceptibilidad a CLA y LEV. Los sensibles a CLA recibieron esquema triple con CLA, los resistentes a CLA esquema triple con LEV y los resistentes a CLA/LEV el esquema dual con dosis alta de AMX. No hubo diferencias demográficas o en los polimorfismos de IL-1B y CYP2C19. En el grupo de tratamiento triple con CLA, los índices de erradicación fueron de 75.8% (ITT) y 79.3 (PP) y en el grupo de tratamiento guiado la eficacia fue de 89% (ITT) y 91% (PP), por lo que se propone este método de detección de susceptibilidad antimicrobiana como una alternativa viable para decidir incluso la forma inicial de erradicación e incrementar el éxito terapéutico.

En el informe actualizado del registro multicéntrico europeo,⁶ con más de 21 000 casos, se informan los resultados del tratamiento de erradicación inicial y se documenta que se obtienen índices de erradicación superiores al 90%: IBP+CLA+AMX+MET (90.5%); IBP+CLA+AMX+bismuto (93.1%); IBP+MET+TET+BIS (95.3%), tan sólo con los esquemas cuádruples por 10 a 14 días. Por separado se analizan y registran los datos obtenidos de 2013 a 2018⁷ y se evidencia una reducción en el uso de esquemas triples como tratamiento inicial y un incremento de las tasas de erradicación con los tratamientos cuádruples (ITT: 2013 = 85.8% y 2018 = 90.4%), lo que probablemente se explique por la aplicación de las guías terapéuticas publicadas en fecha reciente.

Otro trabajo⁸ señaló la eficacia y seguridad de un esquema cuádruple en cápsula única (subcitrate de BIS 140 mg + MET 125 mg + TET 125 mg) + IBP, 3 cápsulas juntas 4 veces al día y el IBP a dosis variable, 2 veces al día por 10 días. Los índices de erradicación fueron los siguientes: como tratamiento inicial n = 1 195 (ITT: 92%, PP: 95%), tratamiento de segunda línea n = 412 (ITT: 87%, PP: 90%) y como tratamiento de tercera línea n = 220 (ITT: 84%, PP: 85%). Se presentaron efectos adversos leves a moderados en 33% de los casos y sólo en 3% de los pacientes efectos graves, que obligaron a discontinuar el tratamiento y que se resolvieron de forma satisfactoria.

En relación con el tratamiento empírico de segunda línea, el registro multicéntrico europeo incluye resultados de 4 388 casos⁹ con falla terapéutica inicial de erradicación; sólo el 9% tenía sensibilidad antimicrobiana, con resistencias a CLA y MET > 50%, y resistencia dual en 40%. Tan sólo los tratamientos cuádruples con BIS y el esquema triple con moxifloxacino (en falla inicial al tratamiento cuádruple con BIS) mostraron índices de erradicación superiores a 85%. Todos los esquemas se administraron por 14 días.

Después de dos fallas al tratamiento empírico se recomienda el esquema guiado por sensibilidad antimicrobiana, lo que implica realizar cultivo o prueba de PCR para lograr índices de erradicación superiores al 90%.

Por último, Offman y colaboradores¹⁰ presentan resultados sobre farmacocinética y respuesta terapéutica de un nuevo fármaco. Un total de 455 pacientes positivos a *H. pylori* se asignó de manera aleatoria 1:1. Un número de 228 sujetos recibió el fármaco innovador que contenía en una cápsula

(omeprazol 10 mg + AMX 250 mg + rifabutina 12.5 mg) y 227 una cápsula idéntica sólo con AMX y el IBP a las mismas dosis. Ambos se administraron a dosis de 4 cápsulas cada 8 horas por 14 días. La farmacocinética fue consistente con el PK esperado para AMX y RIF. La mayor eficacia en erradicación puede atribuirse a RIF y la dosis alta de IBP fue segura y bien tolerada.

En resumen, aún se investigan las alteraciones fisiopatológicas del daño causado por *H. pylori* y hay nuevas propuestas de tratamiento que consideran la sensibilidad antimicrobiana.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

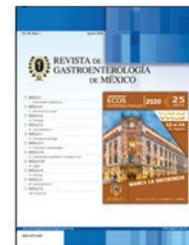
Referencias

1. Dooyema S, Romero-Gallo J, Piazuelo MB, et al. *Helicobacter pylori* actively suppress innate immune nucleic acid receptor signaling. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020; mayo 2-5; Chicago, IL. Su1372.
2. Palrasu M, Zaika E, Caspa-Gokulan R, et al. Regulation of apoptotic and DNA damage responses by cagA protein in gastric epithelial cells. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020; mayo 2-5; Chicago, IL. Su1373.
3. Waddingham W, Cross W, Curtius K, et al. Defining de clonal origin, expansion rate and clonal diversity of intestinal metaplasia in the *Helicobacter*-infected human stomach [abstract]. UEG Journal, 2019;7(8 Suppl):OP002.
4. Megraud F, Huang D, Hoebeke M, et al. European survey of *Helicobacter pylori* primary resistance to antibiotics - Evolution over the last 20 years [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 Suppl): OP035.
5. Meng-Shu H, Jeng-Yih W, Chao-Hung K, et al. Tailored antibiotic susceptibility-guided therapy via gastric juice PCR for the first line *H pylori* eradication, a prospective randomized controlled trial. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020; mayo 2-5; Chicago, IL. 705.
6. Pérez-Nyssen O, McNicholl AG, Bordin DS, et al. First-line *H pylori* eradication therapy in Europe: results from 21 487 cases of the European registry on *H pylori* management (HP-EUREG) [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 suppl): P2033.
7. Pérez-Nyssen O, McNicholl AG, Bordin DS, et al. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): first-line treatment use and efficacy trends in 2013-2018 [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 suppl): P2032.
8. Pérez-Nyssen O, McNicholl AG, Bordin DS, et al. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): experience with single capsule bismuth quadruple therapy in 2,326 patients [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 suppl): OP036.
9. Pérez-Nyssen O, McNicholl AG, Dino V, et al. Pan-European registry on *H. pylori* management (HP-EUREG): analysis of 4,388 second-line treatments [abstract]. UEG Journal 2019;7(8 suppl):P1340.
10. Offman EM, Kassir N, Anderson P, et al. Pharmacokinetics and exposure-response of RHB-105, a novel fixed-dosed rifabutin-based combination (rifabutin, amoxicillin, and omeprazole) treatment of *Helicobacter pylori*. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020; mayo 2-5; Chicago, IL. Su1378.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Infeción por *Clostridioides difficile* y trasplante de microbiota fecal

M. E. Icaza-Chávez

Hospital FARO del Mayab

Recibido el 24 de mayo de 2020; aceptado el 3 de junio de 2020

Resumen

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es aún motivo de hospitalización y mortalidad para pacientes de todas las edades, en particular los de mayor edad y con comorbilidades.

Epidemiología

El grupo de trabajo de Patel publicó un análisis retrospectivo de 2000 a 2014 en EUA que indica que, a pesar de las medidas preventivas, la ICD tiene una incidencia ascendente en todos los grupos de edad, sexo y raza;¹ sin embargo, al usar la misma base de datos, el grupo de Vega señaló que la mortalidad por todas las causas y la duración de la hospitalización han disminuido.²

Sales biliares y *Clostridioides difficile*

Los ácidos biliares secundarios producidos por bacterias con la enzima 7 α -deshidratasa, que también producen antibióticos derivados del triptófano, suprimen la colonización por *C. difficile*.³ *Clostridium scindes* y *Clostridium hiranonis* tienen alta actividad de esta enzima y convierten a los ácidos biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) en secundarios

(desoxicólico y litocólico), que incrementan la acción de los antibióticos mencionados. Joseph y colaboradores⁴ buscaron en heces el gen *baiE* que codifica a la 7 α -deshidratasa, por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), así como los valores de ácidos biliares secundarios. Estudiaron a donadores y receptores de trasplante de microbiota fecal (TMF) por ICD recurrente (ICDr). Los receptores de TMF tenían cifras significativamente menores de ácidos biliares secundarios que los donadores, antes de recibir el trasplante, y 17/18 donadores y 12/17 receptores después del TMF fueron positivos al gen *baiE*.

Factores de riesgo

Al utilizar una base de datos de más de 64 millones de individuos en EUA entre 1990 y 2019, se analizó la relación entre ICD y colecistectomía. Después del análisis multivariado, los individuos colecistectomizados tenían mayor riesgo de desarrollar ICD (razón de momios 1.535; intervalo de confianza de 95%, 1.527-1.544, $P < 0.0001$), lo cual se opone a la hipótesis de que la colecistectomía es un factor protector.⁵ En una cohorte de 1 689 millones de individuos seguidos por una mediana de 1.2 años, se detectó una tasa de riesgos instantáneos (HR) para el desarrollo de ICD mayor para individuos que tomaron inhibidores de la bomba de

Correspondencia de autor: Calle 24 S/N No. 199 Interior 430, Col. Santa Gertrudis Copó, C. P. 97305, Mérida, Yucatán. Tel. 01 9992874584. Correo electrónico: maruicaza@gmail.com (M. E. Icaza Chávez)

protones (IBP) o bloqueadores H_2 en comparación con los que no los tomaron, y el riesgo fue significativamente mayor para el uso de IBP.⁶

Recaídas

El grupo del Kashyap⁷ presentó un trabajo de secuenciación genómica total del *C. difficile* en 397 individuos para identificar si los casos de ICDr representaban recaídas o reinfecciones. De 18 individuos con ICDr, el análisis genómico señaló que 14 de ellos tenían diferencias alélicas en ≤ 2 alelos, lo que sugiere una recaída con la misma cepa, y 4 de ellos diferencias alélicas > 50 , lo que indica cepas diferentes. Aunque no se conocen a profundidad los mecanismos de las recaídas, se sabe que *C. difficile* produce una biopelícula *in vitro* e *in vivo* que permite evadir el efecto de los antibióticos. La formación de biopelícula *in vitro* se correlacionó con la recurrencia de la ICD. Se demostró colonización de la mucosa en biopsias de sigmoides de individuos con ICD, pero en biopsias de sigmoides de asintomáticos sin ICD se demostró en 27% de los sujetos la colonización por CD. Se concluyó que la colonización de la mucosa puede propiciar las recurrencias y que muchos más asintomáticos de los previstos, de acuerdo con pruebas fecales, podrían estar colonizados por CD.⁸

Pronóstico

Para investigar la capacidad pronóstica de la calprotectina fecal al final del tratamiento de un cuadro de ICD sobre el riesgo de recaída, Valdez-Hernández y colaboradores cuantificaron los valores de la calprotectina fecal en 37 pacientes hospitalizados. No identificaron a esta proteína como un factor predictor de recurrencia, pero la edad, la gravedad del episodio inicial de ICD y el ribotipo 027 sí se relacionaron.⁹

Prevención

Aún no se reconoce de forma amplia el valor de la administración de los probióticos en la prevención de la ICD vinculada con antibióticos. En un estudio prospectivo, aleatorizado y no cegado, se administraron antibióticos a 168 individuos, 32.7% recibió placebo y 67.3% probióticos. Un 12.5% de los pacientes desarrolló diarrea relacionada con antibióticos, 31% del grupo placebo y 3.5% del grupo de probióticos ($p < 0.0001$). En 4.8% de los individuos se diagnosticó ICD, 13% en el grupo placebo y 0.9% en el grupo con probióticos ($p = 0.0006$).¹⁰

Tratamiento con combinaciones bacterianas

VE303 es una combinación bacteriana diseñada para prevenir la ICDr que consta de ocho cepas de especies de *Clostridium* relacionadas con la respuesta clínica en la ICD, que suprimen el crecimiento *in vitro* de *C. difficile* y que aumentan la sobrevida en modelos de ICD. Bobilev y colaboradores¹¹ publicaron el primer estudio de fase 1 en seres humanos de dosis ascendentes de VE303 administradas a voluntarios sanos después de disbiosis inducida por vancomicina

por cinco días. Las dosis fueron de 1.6×10^9 a 1.1×10^{11} CFU. La colonización fue prolongada, con una abundancia de las cepas de VE303 de 2% a 4% a los 12 meses. En comparación con la cohorte control (vancomicina sola), la administración de VE303 conduce a una recuperación más temprana y completa de la microbiota benéfica y una reducción de la microbiota patógena con recuperación de los valores de ácidos biliares secundarios y ácidos grasos de cadena corta. Wong y colaboradores¹² administraron cápsulas liofilizadas de 40 especies bacterianas aisladas de un donador sano a 19 pacientes con ICDr (≥ 2 episodios) en un estudio piloto y abierto. Tomaron 10 cápsulas/día por 2 días, seguidas de 3 cápsulas/día por 8 días. Con esta dosis, 76.5% alcanzó el objetivo primario de no recurrencia a los 30 días. Si no había respuesta, se administraban 20 cápsulas/día seguidas de 3 cápsulas/día por 8 días. La respuesta global con una o dos dosis fue de 94.1%. El paciente que falló respondió al final a un TMF. RBX 2660 es una combinación bacteriana de restauración terapéutica diseñada para la prevención de la ICDr. En un estudio abierto de fase 2 ($n = 149$) se administró RBX2660 por enema. La eficacia primaria, es decir, la ausencia de ICD recurrenente a las ocho semanas, fue de 80%. De los respondedores, 97% permaneció sin recurrencias.^{13,14}

Trasplante de microbiota fecal

Chiou y colaboradores¹⁵ estudiaron la posibilidad de que los ribotipos 014, 020, 027 y 078 se relacionaran con falla al tratamiento de la ICDr con TMF. En 46 pacientes detectaron cepas virulentas en 30.3%. Las cepas 027 y 078 mostraron una tendencia hacia el incremento del riesgo de falla a TMF. Un estudio retrospectivo comparó los resultados de dos hospitales, uno que utilizó TMF congelado diluido a 250 ml y colocado en el ciego por colonoscopia ($N = 50$) y otro que usó TMF fresco con 120 a 170 ml colocado por enteroscopia en el yeyuno y 270 a 300 ml en el ciego por colonoscopia ($N = 38$). El éxito con un tratamiento fue de 64% contra 97.4% ($p = 0.0001$). En el grupo de TMF congelado se requirieron 20 nuevas aplicaciones y en el grupo de TMF fresco una. La ausencia de cuadros de ICD a las ocho semanas después del último TMF fue de 85% y 100%, respectivamente.¹⁶ Se presentaron los resultados de un consenso sobre TMF y se incluyeron estándares mínimos de estudio del donador, vías de administración aceptadas, estándares mínimos de producción de TMF en hospitales y bancos e indicaciones del procedimiento. Continúan las indicaciones de ICDr, grave o fulminante, el uso del TMF en cápsulas orales, colonoscopia o enema. Destaca el enunciado según el cual se recomiendan aún los antibióticos como tratamiento inicial con recomendación A sólida, pero se reconoce que el TMF puede ser una alternativa razonable con una recomendación B, moderada y débil. Se reconoce al TMF como útil en el tratamiento de inducción de la colitis ulcerativa crónica inespecífica leve a moderada.¹⁷

Khanna y colaboradores realizaron una revisión sistemática de 2010 a 2019 en busca de estudios aleatorizados y controlados de TMF. Identificaron ocho estudios que describen 14 formas de procesar el TMF y ninguno obtuvo el material de algún banco de TMF. Las muestras de pacientes eran en general pequeñas, con tan sólo 2 estudios con > 100 pacientes

y 4 con > 50 pacientes. En particular, el informe del tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de la ICDr con la administración del primer TMF era heterogéneo (podía basarse en tiempo desde el último episodio de ICD, tiempo de uso de AB antes del primer TMF o tiempo desde el inicio de la ICD hasta el momento del trasplante). Algunas características indispensables para la realización de los trasplantes se notificaron en pocos o ningún estudio (p. ej., porcentaje de los donadores que pasaron las pruebas de escrutinio, características del donador o duración de la homogeneización).^{18,19} Para realizar un registro nacional en EUA con fondos del NIH y realizado por AGA de agosto de 2016 a julio de 2021 se planeó obtener información de 4,000 pacientes de 75 sitios. Se presentaron resultados preliminares de 259 individuos. La autora principal indica que ha sido lenta la inscripción y tal vez se reúna a 1 800 individuos. La curación se registró en 90% en pacientes con seguimiento de 30 días y en 91% en pacientes con seguimiento de seis meses. No hubo muertes relacionadas con el TMF.²⁰

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

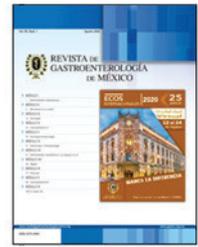
Referencias

- Kabaria S, Reja D, Pioppo L, et al. Rising temporal trends in the prevalence of *Clostridium difficile* infection: a nationwide analysis stratified by age, gender, and race. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1916.
- Sarmini MT, Asfari MM, Khoudari G, et al. Epidemiology and trend analysis of *Clostridioides difficile* infection 2002-2014: a population-based study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1920.
- Kang JD, Myers CJ, Harris SC, et al. Bile acid 7 α -dehydroxylating gut bacteria secrete antibiotics that inhibit *Clostridium difficile*: role of secondary bile acids. *Cell Chem Biol*. 2019;26:27-34.e4.
- Joseph D, Lee H, LaComb J, et al. Development of a targeted 7 α -dehydratase PCR assay for fecal microbial transplant bile acid characterization. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1916.
- Abureesh M, Alkhayat M, Anwar SM, et al. Are patients with altered bile acid profile after cholecystectomy protected against *Clostridioides difficile* infection? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1928.
- Seo SI, You SC, Park CH, et al. Comparative risk of *Clostridium difficile* infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: a-15-year hospital cohort study using a common data model. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1921.
- Cho J, Cunningham SA, Lennon RJ, et al. *Clostridioides difficile* whole genome sequencing differentiates relapse with the same strain from reinfection with a new strain. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 645.
- Schupack D, Pu M, Cho J, et al. Colonic mucosal colonization of *Clostridioides difficile* may play a role in recurrence following treatment. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 646.
- Valdez-Hernández P, Alarcón-Murra CP, Robredo A, et al. Association of fecal calprotectin and recurrence of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1946.
- Popescu A, Foncea CG, Luposoru R, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* infection among patients undergoing antibiotic therapy. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1926.
- Bobilev D, Dsouza M, Klein B, et al. Ve303, a rationally designed bacterial consortium for prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection, accelerates recovery of the gut microbiota community and metabolites after vancomycin administration in healthy volunteers. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 38.
- Kao DH, Wan Yong K, Franz R, et al. Effect of microbial ecosystem therapeutics (met-2) on recurrent *Clostridioides difficile* infection: an open-label, single-group preliminary study. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 39.
- Blount K, Gerding DN, Khanna S, et al. Comparison of two open-label trials demonstrates similar 6-month outcomes for RBX2660 and RBX7455—investigational microbiota restoration therapeutics administered by enema or oral capsules for preventing recurrent *Clostridium difficile* infections. Sesión de orales presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, Ca. 624.
- Khanna S, Pardi D, Gerding DN, et al. Freedom from *Clostridium difficile* infection recurrence and microbiome restoration during six-month follow-up for a phase 1 clinical trial of RBX7455—an investigational room temperature-stable, oral microbiota-based therapeutic. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, Ca. Tu1880.
- Chiou I, Grant J, Schora D, et al. *Clostridioides difficile* ribotype as a predictor for fecal microbiota transplantation failure for recurrent *C. difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1927.
- Agarwal A, Verma S, Phillips L, et al. Superior efficacy of higher volume fresh feces vs. commercially available lower volume frozen feces for intestinal microbiota transplantation of recurrent *C. difficile* colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1914.
- Haifer C, Kelly CR, Paramsothy S, et al. Consensus guidelines for the regulation, production and use of fecal microbiota transplantation in clinical practice Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1913.
- Feuerstadt P, Aroniadis OC, Svedlund FL, et al. Heterogeneity of randomized controlled trials of fecal microbiota transplantation (FMT) in recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago IL. Mo1950.
- Khanna S, Aroniadis OC, Garcia M, et al. Reporting of randomized controlled trial methodological characteristics of fecal microbiota transplantation (FMT) for recurrent *Clostridioides difficile* infection (RCDI). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago IL. Mo1951.
- Kelly CR, Yen EF, Grinspan A, et al. Fecal microbiota transplantation is highly effective in real-world practice: initial results from the american gastroenterological association fecal microbiota transplantation national registry. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 37.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Influencia de la dieta en la microbiota, el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal

I. O. Méndez-Guerrero

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 3 de junio de 2020

Introducción

Se describe un análisis de los trabajos más sobresalientes relacionados con la dieta y su efecto en la microbiota intestinal, el síndrome de intestino irritable (SII) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), presentados durante la Semana de Enfermedades Digestivas del 2020 (DDW 2020).

Dieta y microbiota intestinal

La dieta es un factor ambiental modificable que influye en el desarrollo de enfermedades y la exacerbación de los síntomas. Diversos estudios epidemiológicos han analizado múltiples patrones dietéticos (PD) y su efecto en la microbiota intestinal. Sasson y colaboradores identificaron PD relacionados con composiciones microbianas intestinales específicas y bajos grados de inflamación intestinal; los PD fueron: 1) alto en vísceras, carnes no rojas, cerveza y licores, 2) alto en carbohidratos, 3) alto en verduras, proteína vegetal, granos integrales y mariscos, 4) alto en granos refinados, grasas saturadas y grasas trans. De manera interesante, los investigadores de este trabajo encontraron que el PD 2 se acompañó de un aumento de *Veillonella* ($p < 7.4E-4$) y una disminución de *Klebsiella* ($p < 2.6E-5$), el PD 3 de un incremento de *Peptococcaceae* ($p < 1.02E-5$) y disminución de *Enterobacteriaceae* ($p < 1.1E-05$) y el PD 4 de

una disminución de *Dorea* ($p < 7.3E-5$), un género descrito como atenuado en pacientes con enfermedad de Crohn (EC). No se identificaron nexos entre alimentos aislados, lo que sugiere que los PD contribuyen en mayor medida.¹ Cada vez hay más pruebas de que la dieta influye en la salud mental a través de diversos mecanismos que incluyen al microbioma y al eje intestino-cerebro. Lee y colaboradores investigaron la correlación entre la microbiota intestinal y los trastornos psicológicos de ansiedad y depresión en EII, por lo que analizaron muestras fecales y cuestionarios psicométricos validados (escala de ansiedad y depresión hospitalaria [HADS] y el cuestionario de salud del paciente-9 [PHQ-9]). Se observaron diferencias significativas en la diversidad B de acuerdo con la gravedad de la ansiedad ($p < 0.05$) o la gravedad depresiva ($p < 0.05$ para HADS en EC; $p < 0.05$ para PHQ-9 en EC y colitis ulcerosa crónica idiopática [CUCI]).²

Dieta y enfermedad inflamatoria intestinal

Los PD pueden ser útiles para establecer relaciones dieta-enfermedad; sin embargo, tienen sus limitaciones al tratarse de estudios observacionales. Long y colaboradores analizaron tres cohortes de profesionales de la salud ($n = 219,791$) en las que evaluaron su estado de salud de forma bianual y la alimentación cada cuatro años durante 28 años con una incidencia de 882 casos de EII (376 EC y 506 CUCI);

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga #15, C. P. 14080. Tel. (55) 5487 0900, ext. 2711. Cel. (697)1023689.
Correo electrónico: ines.mendezg@incmnsz.mx (I. O. Méndez-Guerrero)

el objetivo del estudio fue evaluar la relación de la adherencia a largo plazo de una dieta vinculada con el enriquecimiento de las comunidades bacterianas que metabolizan el azufre (alta en carnes procesadas, baja en verduras y legumbres mixtas) y el desarrollo de EII. Los que informaron un mayor puntaje de consumo de esta dieta (cuartil 4°) mostraron mayor riesgo de EC (RR 1.49; IC95%, 1.07-2.08; $p = 0.01$); no se reconoció vínculo con CUCI.³ Asimismo, evaluaron el promedio acumulativo de un puntaje empírico del patrón inflamatorio de la dieta calculado con base en una suma ponderada de 18 grupos de alimentos; los del cuartil más alto registraron un aumento del 45% del riesgo de EC (HR 1.45; IC95%, 1.06-1.99; $p = 0.02$).⁴ Estudios previos han demostrado que los pacientes con EII informan por lo regular que evitan el gluten incluso en ausencia de enfermedad celíaca. Lopes y colaboradores analizaron el promedio de ingestión de gluten en dos de las tres cohortes ya mencionadas y no identificaron relación entre el consumo de gluten y el riesgo de EII incidentes ($p = 0.96$ y 0.29 , respectivamente).⁵ El trastorno de consumo alimentario restrictivo (TCAR) tiene una prevalencia de 13% a 21% en pacientes con trastornos gastrointestinales. Un estudio evaluó la relación entre el riesgo de TCAR y desnutrición en pacientes ambulatorios con EII. Se evaluó a 102 participantes (48% EC, 49% CUCI, 3% sin clasificar), que mostraron una prevalencia de 28% de TCAR medido por nueve preguntas (NIAS), el cual se correlacionó en grado moderado con el puntaje de la valoración global subjetiva ($r = 0.40$, $p < 0.001$), lo que indica que los participantes con un puntaje NIAS más alto tenían mayor probabilidad de experimentar desnutrición.⁶ Por otro lado, un estudio conducido en 1 410 pacientes (70% EC, 30% CUCI) mostró que el consumo de azúcar elevado (> 100 g/día) se vinculó de manera significativa con más sentimientos de fatiga, problemas de compromiso social, dificultad con la actividad de ocio, sentimientos de depresión y problemas para relajarse en comparación con un bajo consumo de azúcar (< 100 g/día).⁷ Chen y colaboradores investigaron mediante una encuesta los alimentos más probables de inducir recaída en este tipo de pacientes e identificaron que la comida picante ocupaba el primer lugar. Después lo corroboraron en un modelo animal, al administrar por vía oral capsaicina, la cual exacerbó la enfermedad inducida por dextrano sulfato sódico (DSS) en ratones que se caracterizó por la atracción de neutrófilos; esto señaló una relación entre neutrófilos y el efecto desencadenante de recaída por capsaicina.⁸

Dieta y síndrome de intestino irritable (SII)

Las dietas de exclusión (DE) pueden alterar la diversidad y composición de la microbiota intestinal. Lenhart y colaboradores evaluaron PD entre pacientes con SII y controles sanos (CS) para determinar si estaban vinculados con los síntomas y la composición de la microbiota intestinal; se incluyó a 346 (IBS-C, 40% IBS-D, 22% IBS-M) y 262 CS. Se definió como DE aquellas que limitaban el consumo de uno o varios grupos de alimentos (p. ej., lácteos, productos sin gluten, veganos/vegetarianos, paleo). Los sujetos que consumieron una DE tenían más probabilidades de tener SII ($p < 0.001$) y síntomas más graves ($p = 0.002$), así como diversidad α significativamente menor ($p < 0.05$), menor abundancia de *Prevotella* y mayor cantidad de *Lachnospira*. De acuerdo

con el análisis de frecuencia de alimentos, los pacientes con SII tenían una ingestión menor de fibra y vegetales ($p < 0.01$).⁹

En esta población se presentaron protocolos clínicos aleatorizados doble ciego comparados con placebo. En uno de ellos se evaluó el efecto del extracto de Salacia (ES, planta utilizada en la medicina tradicional india) en la composición de la microbiota intestinal y síntomas clínicos de SII-D; 31 recibieron ES (240 mg/día) y 13 placebo diario durante cuatro semanas. En el grupo de ES, el género *Bifidobacterium* registró elevación ($4.0 \pm 4.3\%$ a $14.5 \pm 9.5\%$, $p < 0.0001$) y el aumento fue significativamente mayor en comparación con el grupo placebo ($10.5 \pm 8.2\%$ vs. $0.2 \pm 3.8\%$, $p < 0.0005$).¹⁰ En otro estudio se probó el efecto de 5 o 10 g de una mezcla de HMO (2'-O-fucosillactosa y lacto-N-neotetraosa, proporción 4:1) diariamente durante cuatro semanas en pacientes con SII; la diversidad β mostró una clara diferencia en la comunidad de microbiota entre heces y biopsias de colon al inicio del estudio, y un cambio significativo en la comunidad de microbiota en heces con el aumento de la dosis después de cuatro semanas ($p < 0.05$). De particular interés, *Bifidobacterium* se incrementó tanto en biopsias como en heces, mientras que *Clostridium XVIII* y *Blautia* aumentaron y *Akkermansia* disminuyó en biopsias. Esto demuestra que los HMO pueden afectar tanto a la microbiota luminal como a la mucosa y causar un cambio beneficioso en los taxones bacterianos que inducen la regulación inmunitaria.¹¹ El mismo grupo de investigación realizó un análisis de subgrupos *post hoc* de datos del protocolo previamente informado en el que se investigó el potencial de las HMO para mejorar los hábitos intestinales, mejorar los síntomas y la calidad de vida en pacientes con SII-M, y que se evaluaron cada cuatro semanas durante el seguimiento (12 semanas); los pacientes mostraron un aumento estadísticamente significativo de la proporción de heces de consistencia normal (Bristol 3-5) en comparación con el valor basal (2% vs. 36%, $p < 0.001$), además de que también revelaron una marcada reducción de la puntuación general de la gravedad de los síntomas del SII y aumentaron las puntuaciones de calidad de vida relacionadas con el SII (IBS-QOL).¹²

Conclusión

La mayor parte de los estudios presentados ha sido observacional, en particular en la EII; sin embargo, estos hallazgos resaltan la importancia de reconocer y tratar los patrones de alimentación como tratamiento primario. Aún es necesario realizar estudios que puedan informar de manera sólida la eficacia de la intervención dietética para reducir la inflamación o inducir la recaída en esta población, al incorporar marcadores objetivos de inflamación.

Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Sasson G, Turpin W, Raygoza-Garay JA, et al. The gem project: dietary patterns are associated with microbiome composition and intestinal inflammation in healthy first-degree relatives of crohn's disease patients. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 135.
2. Lee CK, Gu KN, Ha E, et al. Consistent alterations of specific gut microbial taxa were associated with psychological disorders in patients with inflammatory bowel disease: a preliminary result. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 714.
3. Nguyen LH, Sikavi D, Ma W, et al. The sulfur microbial diet and risk of inflammatory bowel disease: results from three large prospective cohorts. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 119.
4. Lo CH, Lochhead P, Khalili H, et al. An inflammatory diet and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 564.
5. Lopes EW, Burke KE, Lebwohl B, et al. Dietary gluten intake and risk of inflammatory bowel disease among us women without celiac disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 847.
6. Yelencich E, Truong E, Widaman AM, et al. Risk of avoidant/restrictive food intake disorder (TCAR) is associated with impaired nutritional status in patients with inflammatory bowel diseases. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 765.
7. Ahsan M, Koutroumpakis F, Ramos-Rivers C, et al. Association of added dietary sugar and worse mental health status in inflammatory bowel disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 25.
8. Chen Y, Luo C, Zhang H. Capsaicin contributes to disease relapse in patients with inflammatory bowel disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1848.
9. Lenhart A, Dong TS, Mahurkar-Joshi S, et al. Effect of exclusion diets on symptom severity and gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome (IBS). Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 718.
10. Furuhashi H, Isshi K, Inoue R, et al. Effect of salacia species extract on gut microbiota composition in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Sesión oral presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 483.
11. Vignæs LK, Iribarren C, Magnusson MK, et al. Impact of human milk oligosaccharides on the gut microbiota composition from irritable bowel syndrome patients; a parallel double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1320.
12. Palsson OS, Peery AF, Seitzberg D, et al. Human milk oligosaccharides improve bowel habits, symptom severity and quality of life in irritable bowel syndrome patients with mixed subtype (IBS-M): post-hoc analysis from a multi-center, open label trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1322.