



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: MICROBIOMA HUMANO EN LA  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Autor: Marta María Prieto de la Fuente

Tutor: José M. Rodríguez Peña

Convocatoria: Febrero 2018

## INDICE

<b>1. Resumen.....</b>	<b>pág. 3</b>
<b>2. Introducción y antecedentes.....</b>	<b>pág. 3</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>pág. 6</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>pág. 6</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>pág.7</b>
<b>5.1Alteraciones de la microbiota.....</b>	<b>pág.7</b>
<b>5.2.Estudio de la EII en modelo murino.....</b>	<b>pág. 8</b>
<b>5.3.Modulación de la microbiota intestinal durante el transcurso de la EII.....</b>	<b>pág. 10</b>
<b>6. Discusión.....</b>	<b>pág. 12</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>pág. 14</b>
<b>8. Abreviaturas.....</b>	<b>pág. 14</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>pág. 15</b>

## **RESUMEN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un desorden del tracto digestivo del que existen muchos estudios, aun así, se desconoce gran parte de los mecanismos que desencadenan el desarrollo de la enfermedad por lo que se debe seguir investigando sobre ellos.

La EII se considera una enfermedad autoinmune en la que el sistema inmunitario tiene una respuesta inflamatoria exagerada que concluye en inflamación crónica intestinal provocando una sintomatología digestiva que incluye diarreas, abscesos, cansancio, falta de apetito, estenosis y puede llegar a ser necesaria la resección intestinal. Estos pacientes suelen tener niveles disminuidos del hematocrito y del hierro y niveles aumentados de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva.

Diversos estudios sugieren la posible disbiosis de la microbiota intestinal como uno de los factores que predisponen a sufrir la EII ya que esta tiene un papel fundamental en la regulación de la homeostasis del organismo humano, contribuye a la digestión y al buen funcionamiento del sistema inmunitario. En esta revisión se presentan las evidencias científicas disponibles sobre la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo y la progresión de la EII utilizando distintos modelos de estudio.

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

El cuerpo humano está formado por células humanas y células bacterianas, estas últimas están distribuidas por todo el organismo (piel, cavidad oral, tracto respiratorio, urogenital y gastrointestinal) ejerciendo una función fisiológica beneficiosa. Existen estudios que sugieren que hay una relación de 1.3 bacterias por cada célula humana <sup>(1)</sup>. EL tracto gastrointestinal es el órgano que está más densamente colonizado, es un ecosistema de la más alta complejidad <sup>(2)</sup> que comprende más de 1000 especies de bacterias y 150 veces más genes que los encontrados en el genoma humano <sup>(3)</sup>. La función de los microorganismos presentes en él es contribuir a la homeostasis interviniendo en la digestión, en la producción de nutrientes, en regulación del sistema inmunitario y en la prevención del crecimiento de microorganismos nocivos.

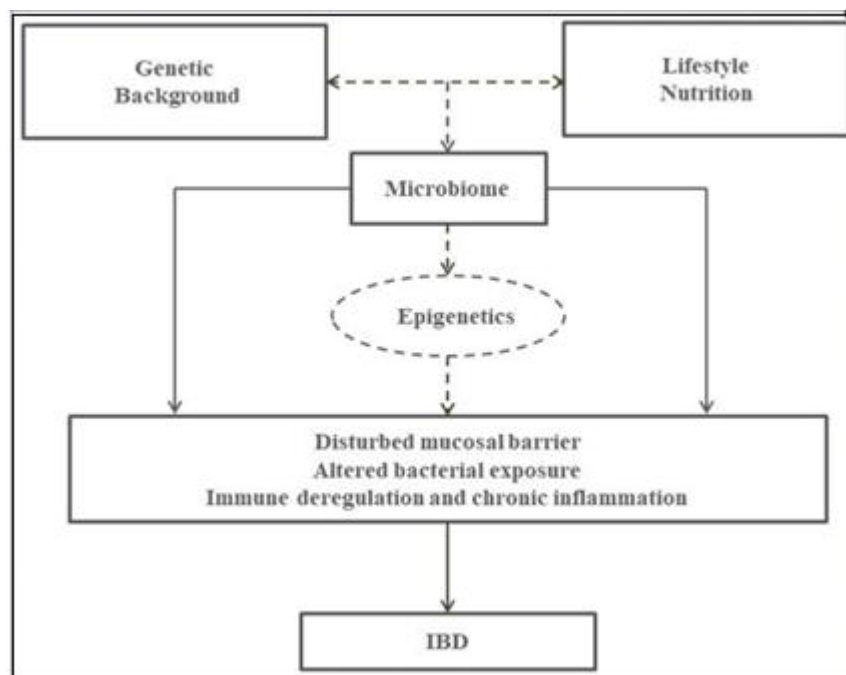
Los humanos estamos expuestos a los microorganismos desde que nacemos, la colonización microbiana intestinal comienza durante el parto, influida por el tipo de parto, la predisposición genética, la lactancia (leche materna o infantil) y por la higiene, madura en la infancia y a lo largo de la vida puede ir sufriendo modificaciones debido a los factores

externos ambientales, el estilo de vida y la alimentación, que influyen en la composición de la microbiota intestinal.

En individuos sanos existe una relación simbiótica entre la microbiota intestinal y el huésped, esta permite la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el ácido butírico y el ácido propiónico, que se obtienen por fermentación de hidratos de carbono no digeribles de la fibra que obtenemos de la dieta y son particularmente importantes en la regulación epigenética de las reacciones inflamatorias, ya que tienen efecto antiinflamatorio <sup>(4)</sup>. Además de la producción de AGCC, las bacterias intestinales intervienen en la regulación del metabolismo de las grasas, síntesis de vitaminas y aminoácidos esenciales, en la producción de compuestos antimicrobianos y pueden alterar la acetilación y metilación de las histonas de las células del intestino <sup>(4)</sup>. Una perturbación permanente en la composición de la microbiota intestinal, puede producir alteraciones funcionales e inmunológicas en cuanto a sensibilidad visceral, motilidad intestinal y permeabilidad de la mucosa, así como alterar la respuesta inmune promoviendo un estado proinflamatorio. Todas estas alteraciones pueden originar o favorecer la aparición de enfermedades como la diabetes, obesidad, enfermedades neurológicas, autoinmunes y por supuesto digestivas <sup>(5)</sup>.

Estudios recientes han demostrado la participación de la microbiota en la etiopatogenia de muchas enfermedades gastroenterológicas, como el síndrome del colon irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celiaca y neoplasias digestivas <sup>(5)</sup>.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene una alta prevalencia actualmente, es una patología multifactorial que se caracteriza por la inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal, produciendo una sintomatología que disminuye significativamente la calidad de vida de los pacientes que la sufren. Los dos tipos principales son la colitis ulcerosa (CU), que puede afectar únicamente desde el recto al colon, y la enfermedad de Crohn (EC), que puede aparecer en cualquier sección del tracto gastrointestinal. Las teorías actuales sobre la patogénesis de la EII refieren que los individuos genéticamente susceptibles desarrollan una microbiota intestinal desregulada (disbiosis) debido a diversos factores ambientales como el uso de antibióticos, tabaco, alcohol, el estrés o la dieta. La nueva composición microbiana no es tolerada por el intestino y desencadena una respuesta inmunitaria que da lugar a la inflamación crónica que se produce en estos individuos <sup>(6)</sup> (Figura 1).



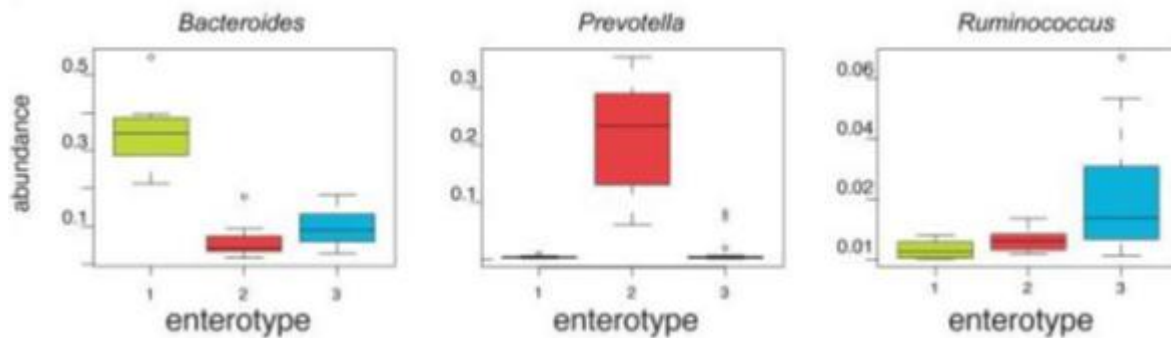
**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos propuestos para EII. Interacción compleja entre factores genéticos y de estilo de vida y el papel putativo de la epigenética en la interacción entre la microbiota, el sistema inmune y la barrera de la mucosa. (IBD= Enfermedad inflamatoria intestinal). Tomada de <sup>(7)</sup>.

Actualmente no se saben los cambios exactos en la dieta que afectan a las funciones celulares a través de la microbiota, sin embargo, diversas investigaciones revelan que algunos de los microbios están implicados en la producción de metabolitos, cambios en la transcripción de genes y por tanto, están implicados en la EII <sup>(7)</sup>.

La investigación metagenómica que proporciona acceso a la composición genética funcional de las comunidades microbianas sugiere que la microbiota intestinal está dominada principalmente por bacterias de los filos *Bacteroidetes*, correspondientes a bacterias Gram – (17% - 60%), *Firmicutes*, Gram + (35% - 80%) <sup>(3)</sup> y, en menor medida, *Actinobacteria* (Gram +), *Proteobacteria* (Gram -) y archeas del filo *Euryarchaeota* <sup>(8-9)</sup>.

Un importante estudio europeo hizo unos análisis bioinformático de especies bacterianas de la microbiota intestinal de 700 voluntarios sanos, demostrando que la composición de la microbiota de los participantes, independientemente de factores como la dieta, edad, índice de masa corporal y género, se agrupaba en 3 grupos principales, denominados enterotipos. Cada enterotipo se caracteriza por la abundancia relativa de bacterias en relación con tres géneros

principales: *Bacteroides* (enterotipo 1), *Prevotella* (enterotipo 2) y *Ruminococcus* (enterotipo 3) <sup>(9-10)</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** Abundancia de los principales géneros bacterianos que definen cada enterotipo. Tomada de <sup>(9)</sup>

Los enterotipos son estables, los factores ambientales (dieta) pueden influir en la composición del microbioma sin afectar a la entidad del enterotipo <sup>(11-12)</sup>. Sin embargo nos hace falta más información acerca de los factores que promueven la agregación de las comunidades bacterianas en los distintos enterotipos.

## **OBJETIVOS**

Revisión bibliográfica de la composición de la microbiota intestinal, sus posibles variaciones y su participación en la homeostasis del tracto digestivo. Plasmar los conocimientos sobre las funciones que realiza para mantener una fisiología humana adecuada y como su desregulación puede provocar una patología intestinal.

Este estudio se basa principalmente en la comparación del microbioma intestinal entre individuos sanos e individuos con EII en modelo humano y también en modelo murino. Además se analiza la variación de la microbiota durante la progresión de la enfermedad en pacientes pediátricos y el efecto de ciertos tratamientos.

## **METODOLOGÍA**

Para este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos informatizados PubMed y S-ciELO y diversas revistas científicas de alto impacto, a partir de las cuales se ha obtenido la información sobre el microbioma humano sano y el microbioma

humano en condiciones fisiopatológicas, así como estudios sobre las variaciones del microbioma en pacientes con EII.

## **RESULTADOS**

### ▪ **Alteraciones de la microbiota.**

La revisión bibliográfica realizada avala que la disbiosis es un mecanismo por el cual puede generarse la activación de la respuesta inmune inflamatoria anormal, provocando inflamación crónica. Los resultados de varios estudios demuestran cómo la microbiota está alterada en pacientes que sufren EII con respecto a la población en general.

La EII está asociada a una disminución de diversidad microbiana intestinal en general, con proporciones reducidas del filo *Firmicutes* y mayores proporciones de bacterias pertenecientes a los filos *Proteobacteria* y *Actinobacteria* (Tabla 1).

<b>PROTEOBACTERIA (Aumentan)</b>	<b>FUNCIÓN</b>
<i>Escherichia coli adherente invasiva</i> , <i>Campylobacter concisus</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Fusobacterium varium</i> , <i>B. fragilis</i>	Bacterias patógenas
<i>Ruminococcus gnavus</i>	Degradación de mucina
<b>FIRMICUTES (Disminuyen)</b>	<b>FUNCIÓN</b>
<i>Roseburia hominis</i> , <i>Faecalibacterium</i>	Producción de butirato y otros AGCC
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> <i>Dialister invisus</i>	Síntesis de aminoácidos

**Tabla 1.** Principales variaciones en el microbioma en la EII y funciones metabólicas afectadas <sup>(13)</sup>.

Estudios metagenómicos recientes han demostrado variaciones tanto en la cantidad como en la composición de la microbiota durante la enfermedad, la disminución del grupo de

*Firmicutes* está asociada a un aumento paralelo de las *Proteobacteria* <sup>(13-14-15)</sup>, filo al cual pertenecen la mayoría de las bacterias conocidas que producen patologías gastrointestinales.

Una de las bacterias patógenas de tipo proinflamatorio que pertenece a las *Proteobacteria* es *Escherichia coli*, en concreto, *E. coli* adherente-invasiva, que podría iniciar la inflamación crónica y alterar la composición de la microbiota en individuos susceptibles de tal manera que se active la inmunidad innata (proinflamatoria). Otra proteobacteria adherente e invasora asociada a la enfermedad es *Campylobacter concisus*, que afecta a la permeabilidad de la mucosa y favorece la inflamación de las células epiteliales<sup>(13)</sup>.

En cuanto al filo *Firmicutes*, se pueden encontrar bacterias de tipo antiinflamatorio, productoras de butirato y de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (*FaIecalibacterium*, *Roseburia*) <sup>(13-16)</sup> y otras que intervienen en la síntesis de aminoácidos (Ver Tabla 1).

En estos estudios se hace además un análisis funcional de varias vías metabólicas con el fin de detectar las variaciones en la abundancia de ciertos metabolitos y poder asociarlas a la disbiosis (Tabla 2).

<b>MUCOSA COLÓNICA</b>		<b>HECES</b>
<b>AUMENTA</b>	<b>Glucosa, glicerofosforilcolina, arginina, lisina</b>	<b>Alanina, glicerol, isoleucina, leucina, glutamato, lisina</b>
<b>DISMINUYE</b>	<b>Alanina, colina, glutamato, glutamina, leucina, isoleucina, valina, lactato, mioinositol, succinato</b>	<b>Acetato, butirato, metilamina trimetilamina</b>

**Tabla 2:** Algunas de las variaciones metabólicas asociadas a la EII<sup>(13)</sup>.

#### ▪ Estudio de la EII en modelo murino

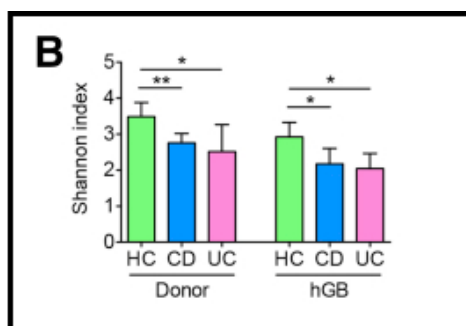
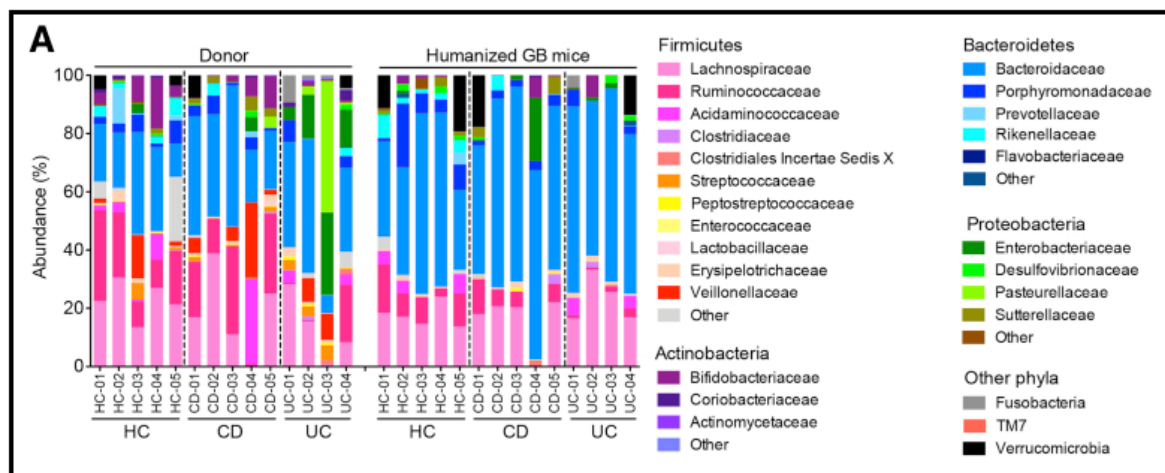
Con el fin de obtener más información sobre la etiopatogenia de la EII, un estudio científico intentó reproducir la microbiota intestinal de pacientes con EII en ratones libres de gérmenes (LG) para poder establecer la implicación de la microbiota en el desarrollo de estas enfermedades. En primer lugar, se obtuvieron muestras de heces de voluntarios humanos enfermos de CU (4), de EC (5) y muestras de heces de sujetos control sanos (5), no tratados



con ningún antibiótico durante al menos 3 meses antes de la toma de muestras, y carentes de antecedentes de infecciones bacterianas intestinales causadas por *Clostridium difficile* u otras infecciones de origen vírico como la hepatitis B, hepatitis C o SIDA.

Los ratones se mantuvieron aislados y se analizaron semanalmente sus heces mediante cultivo aeróbico y anaeróbico para determinar el estado LG. La reproducción de la microbiota de los sujetos humanos en estos ratones se hizo mediante la inoculación de las muestras diluidas y filtradas por vía oral y se aislaron en jaulas individuales por grupos para evitar contaminación cruzada. Al cabo de dos semanas se tomaron muestras de heces tanto de los ratones hLG (humanizados libres de gérmenes) como de los sujetos que participaron en el estudio y se analizaron por secuenciación de ARN 16s.

Durante el estudio no se consiguió reproducir la microbiota exacta de los sujetos en los ratones probablemente debido a factores genéticos, pero, los resultados sugerían que los ratones humanizados si presentaban una disbiosis al igual que los pacientes de los que procedían las muestras. En comparación con la microbiota de donantes sanos, los sujetos enfermos presentaron una menor abundancia del grupo *Firmicutes* y mayor de proteobacterias, así como, una menor biodiversidad<sup>(17)</sup> (Figura 3).



**Figura 3. A)** Abundancia de familias bacterianas obtenida por secuenciación de ARN 16s de las muestras recogidas a las dos semanas de la inoculación tanto como de donantes como de ratones. **B)** Índice de Shannon. Parámetro que cuantifica la biodiversidad en un hábitat, a mayor número mayor biodiversidad. (HC: sujetos control, CD: pacientes con enfermedad de Crohn, UC: colitis ulcerosa, hGB: ratones humanizados libres de gérmenes). Tomada de <sup>(17)</sup>.

▪ **Modulación de la microbiota intestinal durante el transcurso de la EII.**

En el siguiente estudio se analizó el microbioma intestinal, a partir de la secuenciación del ARN 16s de muestras fecales de pacientes pediátricos de EII recién diagnosticada. El estudio se hizo en seis pacientes con EII, 4 de ellos con EC, 1 con CU y el último con EII sin clasificar, la mediana de edad era 12,7 años. Se tomaron muestras de heces antes de empezar el tratamiento recomendado y de 2 a 4 semanas y de 6 a 8 semanas después del diagnóstico, que se corresponden con la etapa de remisión clínica.

A partir de estas muestras se evaluó la diversidad microbiana y la actividad de 147 vías metabólicas junto con la cuantificación de AGCC por cromatografía capilar de gases y comprobar así, las variaciones de la microbiota durante el tratamiento. Los hermanos sanos de algunos pacientes se usaron como controles con el fin de disminuir lo máximo posible la influencia de factores externos (dieta, ambiente).

Los datos clínicos se recogieron prospectivamente de 3 grupos de individuos, pacientes con nutrición exclusivamente enteral (NEE), pacientes tratados con corticoides y pacientes control (Tabla 3).

Patient no.	Diagnosis	Treatment	Antibiotics before diagnosis?	In clinical remission
1	Crohn disease	Exclusive enteral nutrition (6 wk)	No	At 2 wk
2	Crohn disease	Exclusive enteral nutrition (6 wk)	Yes—metronidazole, stopped 2 mo before diagnosis	At 6 wk
3	Crohn disease	Exclusive enteral nutrition (6 wk)	No	At 2 wk
4	Crohn disease	Steroid treatment	Yes—amoxicillin, stopped 2 wk before diagnosis	At 6 wk
5	Ulcerative colitis	Steroid treatment	Yes—metronidazole, stopped 2 wk before diagnosis	At 2 wk
6	IBDU	Steroid treatment	No	At 2 wk

**Tabla 3.**Detalle del tratamiento y evolución de los pacientes. Tomada de <sup>(18)</sup>

Los autores cuantificaron la biodiversidad mediante biodiversidad de Shannon, los resultados obtenidos de todos los pacientes indicaban un aumento de la biodiversidad al final de la semana 6 en comparación a la semana del diagnóstico. El microbioma de los pacientes iba variando durante el estudio, tanto los tratados con corticoides, como los que tenían NEE, alcanzaron valores similares a los sujetos control a medida que avanzaba el estudio, sobre todo aquellos pacientes tratados con corticoides <sup>(18)</sup>.

	<b>Shannon</b>
All. samples	
Mean diagnosis	<u>4.92</u>
Mean 2 wk	<u>5.59</u>
Mean 6 wk	<u>5.56</u>
Mean controls	<u>5.6</u>
Diagnosis vs 6 wk	<i>P</i> = .368
Diagnosis vs controls	<i>P</i> = .245
EEN	
Mean diagnosis	<u>4.84</u>
Mean 2 wk	<u>5.69</u>
Mean 6 wk	<u>5.20</u>
Corticosteroids	
Mean diagnosis	<u>5.00</u>
Mean 2 wk	<u>5.50</u>
Mean 6 wk	<u>5.92</u>

**Tabla 4.** Comparación de valores de la medias de biodiversidad mediante índice de Shannon, total de las muestras y datos de los grupos de pacientes con nutrición exclusivamente enteral (EEN) y pacientes tratados con corticoides desde el diagnóstico hasta el final de la 6 semanas. Tomada de <sup>(18)</sup>

La identificación de géneros en el tiempo resultó en una variación significativa interindividual, los pacientes tenían una microbiota distinta al comienzo del estudio. Hubo un aumento de los géneros *Faecalebacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* y *Bacteroides* mientras los pacientes alcanzaban la etapa de remisión. Los dos últimos en concreto, son géneros por lo que se caracterizaron los enterotipos más comunes en población sana (Ver Figura 2). También se produjo una disminución significativa de *Prevotella* en algunos de los pacientes.

En cuanto a la evaluación de la actividad de las vías metabólicas hubo grandes diferencias, se observó una reducción de la función de 36 de las rutas estudiadas en pacientes con EII en el momento del diagnóstico, en comparación con los sujetos control. Estas vías estaban relacionadas con síntesis de aminoácidos (arginina, prolina, lisina, valina, leucina e isoleucina), metabolismo de carbohidratos (fructosa, manosa, galactosa, almidón) y

metabolismo de nucleótidos. En algunos pacientes se detectó una función metabólica significativamente diferente en comparación con los controles y de más pacientes en el momento del diagnóstico, resultado debido, probablemente, a que fueron tratados con antibióticos de forma previa a la toma de la primera muestra (Ver tabla 2).

En cuanto al análisis de AGCC, los más predominantes fueron acetato, propionato y butirato respectivamente. Los resultados no fueron realmente relevantes, no hubo grandes diferencias entre los pacientes, además de que los niveles obtenidos en las muestras de heces no variaron significativamente a lo largo del estudio <sup>(18)</sup>.

## DISCUSIÓN

La diversidad microbiana, puede alterarse, varía con la edad y la dieta, lo que resulta en una serie de hábitats únicos para cada persona, dentro de los cuales habrá variaciones temporales en las poblaciones de estos hábitats, es decir, hay una gran variedad intraindividual además de interindividual.

A partir de los datos recogidos acerca de diversidad microbiana, funcionalidad metabólica, y cuantificación de AGCC podemos hacernos una idea de algunos de los cambios que se producen a nivel de microbioma durante la EII.

Los estudios revisados en este trabajo nos permiten comprobar lo mencionado anteriormente, la diversidad microbiana en cada paciente se presentaba de forma diferente, pero se observan ciertos géneros que son más comunes entre los pacientes, lo que nos permite establecer una relación. Los filos predominantes son *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Flavobacterium*) y *Firmicutes* (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridia*), a los que pertenecen algunos de los géneros bacterianos que incluyen bacterias de tipo antiinflamatorio permitiendo el mantenimiento de la homeostasis intestinal y por tanto de la salud digestiva.

En la figura 3 se pueden observar cómo los cambios en la microbiota, asociados a un cambio en la actividad de múltiples vías metabólicas, muestran una disminución de los filos mencionados. La síntesis de AGCC se ve disminuida en pacientes con EII, en el estudio pediátrico los resultados no fueron relevantes, pero el aumento de la diversidad microbiana durante el tratamiento hace pensar que la cantidad de AGCC no varió significativamente porque la presencia de una microbiota sana, mejoró la función e inflamación intestinal y por tanto, cabe pensar que había una mayor absorción de AGCC en el intestino con lo que la cantidad excretada en las heces era mínima. La síntesis de aminoácidos y el metabolismo de carbohidratos, al igual que la de AGCC (Tabla 1) también disminuye con la EII, pero los

resultados muestran como la actividad de estas de vías se reanuda conforme se avanza en el tratamiento llegando a ser similar a las de los pacientes control.

El uso de antibióticos para el tratamiento de la enfermedad se basa en la disminución de bacterias patógenas, pero su uso a largo plazo se asocia a una mayor incidencia debido a su interacción con la microbiota intestinal sana <sup>(19)</sup>, además de que también pueden producir resistencias y efectos rebote cuando finaliza la terapia. Con el uso de NEE o corticoides se obtuvieron buenos resultados, algunos pacientes llegaron a la remisión antes de la sexta semana.

Con todo esto cabe pensar que quizás ciertos metabolitos podrían ser usados como biomarcadores para la EII y que el tratamiento de la enfermedad debe enfocarse correctamente para que se restablezca una microbiota sana. Los probióticos pueden inducir la remisión y la prevención de las recaídas ya que suponen un suplemento de las bacterias ausentes. Existen estudios sobre algunas cepas como *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus reuteri* que indican efectos beneficiosos en pacientes con EII. En general los beneficios de su uso están relacionados con el aumento en la producción de metabolitos antiinflamatorios y por tanto, con la modulación de la respuesta inmune inflamatoria, el desplazamiento competitivo de bacterias patógenas y la disminución de la permeabilidad intestinal <sup>(19)</sup>. Otro aspecto a tener muy en cuenta es la dieta, unos de los factores que más pueden provocar alteraciones de la microbiota intestinal, dietas ricas en azúcares refinados, sal, grasas saturadas y bajas en consumo de fibra promueven un aumento de la permeabilidad intestinal y en personas susceptibles puede generar la EII así como las recaídas. Por ello se han desarrollado algunas dietas que pueden paliar la inflamación como la dieta FODMAP (baja en azúcares fermentables: oligosacáridos disacáridos, monosacáridos y polioles) que ha demostrado disminuir el dolor abdominal, el hinchazón y la diarrea, o la dieta DEC (específica de carbohidratos). Con ellas se pretende modificar los sustratos que utilizan las bacterias intestinales para que aumente la actividad de las rutas metabólicas implicadas en la producción de metabolitos antiinflamatorios.

## **CONCLUSIONES**

La EII es una enfermedad en la que influyen muchos factores, la microbiota intestinal está estrechamente relacionada con la enfermedad, ya que contribuye a la inmunidad y al metabolismo energético, manteniendo la homeostasis intestinal.

Los pacientes de EII presentan disbiosis intestinal, caracterizada por una disminución de la diversidad microbiana y alteraciones en la composición y función metabólica intestinal. Esta disbiosis resulta en una exacerbación del sistema inmunitario produciendo una respuesta inflamatoria que desencadena toda la sintomatología de la enfermedad, se pierde el equilibrio entre la presencia de bacterias beneficiosas y bacterias disbióticas, siendo la diferencia más relevante la disminución de bacterias del filo *Firmicutes* y el aumento de las del filo *Proteobacteria* que se observa en los resultados de los estudios analizados.

El estudio en ratones es muy útil ya que relaciona directamente la disbiosis de la microbiota intestinal como desencadenante de la EII. Los ratones libres de gérmenes en su intestino desarrollaron la enfermedad al ser inoculados con las heces de los enfermos de EII, mientras que, estos ratones, sin bacterias, no padecían la enfermedad. El modelo en humanos también demostraba como las etapas de remisión de los pacientes coincidían con cambios en la microbiota, los síntomas remitían cuando la microbiota intestinal se parecía más a la de los pacientes control.

Por tanto, podemos concluir con que la EII es una enfermedad de la que hay que seguir investigando para poder establecer relaciones más específicas entre las variaciones de la microbiota y el desarrollo de disbiosis en los diferentes individuos que permita un mayor grado de intervención terapéutica. La microbiota no varía siempre de la misma manera por lo que hay que desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos que estén más individualizados y enfocados a un restablecimiento de la microbiota intestinal normal.

## **ABREVIATURAS**

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal, EC: Enfermedad de Crohn, CU: Colitis ulcerosa, AGCC: Ácidos grasos de cadena corta, LG: libres de gérmenes, hLG: Humanizados libres de gérmenes, NEE: Nutrición exclusivamente enteral.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Scarpa M., Stylianou E. Epigenetics. Concepts and relevance to IBD pathogenesis. *Inflamm.BowelDis.* 2012.
2. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. 2016.
3. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. 2010.
4. Krautkramer K.A., Kreznar J.H., Romano K.A., Vivas E.I., Barrett-Wilt G.A., Rabaglia M.E., Keller M.P., Attie A.D., Rey F.E., Denu J.M. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. 2016.
5. Maria do Carmo Friche Passos, Joaquim Prado Morales-Filho. Intestinal microbiota in digestive disease. 2017.
6. Zanello G., Kevans D., Goethel A., Silverberg M., Tyler A., Croitoru K. Genetics and innate and adaptive immunity in IBD. 2014.
7. Krasimira Aleksandrova, Beatriz Romero-Mosquera, Vicente Hernandez. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. 2017.
8. Karlsson F.H., Fak F., Nookaew I., Tremaroli V., Fagerberg B., Petranovic D., Backhed F., Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. 2012.
9. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., Fernandes G.R., Tap J., Bruls T., Batto J.M. Enterotypes of the human gut microbiome. 2011.

10. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. 2012.

11. Roager H.M., Licht T.R., Poulsen S.K., Larsen T.M., Bahl M.I. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. 2014.

12. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.-Y., Keilbaugh S.A., Bewtra M., Knights D., Walters W.A., Knight R., et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. 2011.

13. Ishfaq Ahmed, Badal C. Roy, Salman A. Khan, Seth Septer, and Shahid Umar Microbiome, Metabolome and Inflammatory Bowel Disease. 2016.

14. Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E., Sekirov I., Champion O.L., Gaynor E.C., Finlay B.B. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of enterobacteriaceae. 2007.

15. Rehman A., Lepage P., Nolte A., Hellmig S., Schreiber S., Ott S.J. Transcriptional activity of the dominant gut mucosal microbiota in chronic inflammatory bowel disease patients. 2010.

16. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. 2014.

17. Hiroko Nagao-Kitamoto, Andrew B. Shreiner, Merritt G. Gilliland, III, Sho Kitamoto, Chiharu Ishii, Akiyoshi Hirayama, Peter Kuffa, Mohamad El-Zaatari, Helmut Grasberger, Anna M. Seekatz, Peter D.R. Higgins, Vincent B. Young, Shinji Fukuda, John Y. Kao, and Nobuhiko Kamada. Functional Characterization of Inflammatory Bowel Disease–Associated Gut Dysbiosis in Gnotobiotic Mice. 2016.

18. James J.Ashton, MRCPCH, Catherine M.Colquhoun, PhD, David W.Cleary, Tracy Coelho, MRCPCH, Rachel Haggarty, Imke Mulder, Akshay Batra, Nadeem A. Afzal, R. Mark Beattie, FRCPC, Karen P. Scott, and Sarah Ennis.16S sequencing and functional



analysis of the fecal microbiome during treatment of newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease. 2017.

19. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. 2017.