



FEAD
FUNDACIÓN ESPAÑOLA
DEL APARATO DIGESTIVO



GENOMA Y MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD

INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, es un grupo de enfermedades de causa desconocida que producen inflamación en el intestino y que siguen un curso crónico. Aunque se desconozca la causa exacta que la produce, se cree que existe una alteración en la relación entre el sistema inmunitario y los microorganismos del intestino (microbiota) en personas predispuestas genéticamente (genoma).

GENOMA

Desde que se describió la EII se sabe que existe un componente genético, ya que los familiares de primer grado de los pacientes tienen más riesgo de padecerla que la población general. Desde hace años, se conocen variantes en determinados genes (aproximadamente 200) que se asocian a la EII, algunas de las cuales se comparten con otras enfermedades inmunológicas como la psoriasis o artritis.

Sin embargo, la predisposición genética no es el único factor que influye en el desarrollo de la enfermedad, por lo que no se puede considerar una enfermedad hereditaria. En estudios de parejas de gemelos idénticos, solo 3 de cada 10 gemelos de un paciente con EII, tienen también la enfermedad. Por ello, son necesarios otros factores, probablemente ambientales para ponerla en marcha.

FACTORES AMBIENTALES

La importancia de los factores ambientales se desprende de la propia epidemiología de la enfermedad. La EII era infrecuente hasta la segunda mitad del siglo XX. A partir de entonces, ha habido un aumento constante de los casos diagnosticados en los países industrializados, y desde 1990, este aumento ha aparecido también en los países en vías de industrialización lo que refleja la occidentalización de sus sociedades. La occidentalización de las sociedades implica cambios fundamentalmente en la industrialización, urbanización y en definitiva en el estilo de vida de las personas. Algunos de estos cambios pueden verse en la Tabla.

Estilo de vida tradicional	Estilo de vida “moderno”
<i>Nacimiento en casa vía vaginal</i>	<i>Nacimiento en el hospital. Cesáreas frecuentes</i>
<i>Familias grandes con muchos miembros viviendo en la misma casa</i>	<i>Familias pequeñas</i>
<i>Vida rural con contacto con el suelo</i>	<i>Vida urbana. Contacto con cemento y materiales plásticos</i>
<i>Acceso limitado al agua caliente y al jabón para higiene personal y de los ambientes</i>	<i>Higiene personal y general elevada. Uso de detergentes, soluciones higiénicas</i>
<i>Poco uso de antibióticos</i>	<i>Uso de antibióticos desde la infancia</i>
<i>Dieta poco procesada. Alimentos naturales o conservados por fermentación</i>	<i>Dieta procesada y refrigerada. Uso de conservantes, colorantes, emulsionantes</i>
<i>Poca polución del ambiente</i>	<i>Polución creciente sobre todo en las ciudades</i>

De hecho, todos estos cambios pueden ser importantes en la EII ya que hay estudios que demuestran mayor incidencia en zonas urbanas o en adultos que de niños tomaron muchas tandas de antibióticos.

RELACIÓN ENTRE EL ESTILO DE VIDA Y LA MICROBIOTA INTESTINAL

Todos estos cambios en el estilo de vida afectan a la composición de la microbiota intestinal de las personas. La microbiota es el conjunto de microorganismos que encontramos en un ecosistema. Como consecuencia de los cambios que hemos comentado, las personas de países occidentales tienen una microbiota menos diversa (menos variada) que las de países no occidentales. Los factores que influyen en la microbiota del intestino a lo largo de la vida son múltiples (dieta, ambiente, fármacos, tabaco...) pero el primer año de vida es crítico. El nacimiento por vía vaginal, la lactancia materna y evitar el uso innecesario de antibióticos favorece el desarrollo de una microbiota intestinal saludable en el adulto.

DISBIOSIS: ALTERACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

En los pacientes con EII la microbiota intestinal está alterada, es menos diversa y presenta además un exceso de microorganismos patógenos y un defecto de los beneficiosos. A esta alteración de la microbiota intestinal se le llama disbiosis y se ha detectado también en otras enfermedades como la diabetes o la obesidad. La característica principal de la disbiosis es la pérdida de riqueza microbiana en el intestino que es siempre más marcada en los pacientes con enfermedad de Crohn que en los que padecen colitis ulcerosa cuando los comparamos con las personas sanas. La disbiosis ya está presente en el momento del diagnóstico por lo que no parece un efecto del tratamiento. Los pacientes que tienen muchos brotes o que recientemente han tenido uno tienen una disbiosis más marcada que los pacientes que llevan mucho tiempo en remisión de la enfermedad. Cuando un ecosistema es menos diverso o variado, es además más inestable, y cualquier agresión (infección, antibiótico, stress) puede generar cambios que lleven por ejemplo a la aparición de un brote en los pacientes con EII.

BACTERIAS BENEFICIOSAS Y BACTERIAS PERJUDICIALES

Como hemos comentado antes, otra de las características de la disbiosis es el desequilibrio entre bacterias beneficiosas y perjudiciales. En general, se reducen las bacterias de los grupos Firmicutes y Bacteroidetes (bacterias beneficiosas) y aumentan las de los grupos Proteobacterias y Actinobacterias (perjudiciales). Algunas de las bacterias que más claramente están disminuidas son por ejemplo *Akkermansia muciniphila* en la colitis ulcerosa y *Faecalibacterium prausnitzii* en la enfermedad de Crohn. Las dos bacterias son bacterias con propiedades muy beneficiosas para el intestino ya que son antiinflamatorias. Así, los pacientes con colitis ulcerosa y que están en remisión desde hace mucho tiempo tienen más *Akkermansia* en la mucosa. Por el contrario, los pacientes con enfermedad de Crohn que se necesitan una cirugía tienen menos *Faecalibacterium*. Analizando la composición de determinadas bacterias en las heces podría llegarse incluso a diferenciar una persona sana de un paciente con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Además, los pacientes que responden bien a los tratamientos mejoran también de la disbiosis pudiéndose convertir en un marcador/predictor de buena respuesta (por ejemplo aumento de *Blautia* o *Roseburia* con el tratamiento biológico).

Otros componentes de la microbiota del intestino, los hongos y los virus, tienen también mucha importancia en el mantenimiento de un intestino sano ya que son muy abundantes y con funciones esenciales. Existen también desequilibrios en su composición en los pacientes con EII aunque todavía se conoce menos cual es su implicación.

TRATAMIENTO DE LA DISBIOSIS

El objetivo del tratamiento, cuando nos referimos a la microbiota, sería aumentar la diversidad, es decir, hacerla más variada. Los probióticos, salvo en circunstancias clínicas muy especiales, no han demostrado tener un beneficio claro para disminuir los brotes en la EII. Los estudios con trasplante fecal son limitados por el número bajo de pacientes tratados y con resultados no

concluyentes, pero probablemente negativos especialmente en pacientes con enfermedad de Crohn. Además, presenta riesgos sobre todo en pacientes que están activos. La estrategia más directa sería poder introducir en la microbiota intestinal las bacterias específicas que faltan en cada paciente. Mientras se desarrollan estos “probióticos a medida”, la forma más fácil y segura de mejorar la microbiota es mediante la dieta. La dieta más saludable sería aquella que fuera variada, que incluya diferentes vegetales, frutas, legumbres, frutos secos y semillas, con pocos alimentos procesados y con alimentos prebióticos (que aumenten las bacterias beneficiosas del intestino). Un ejemplo de dieta saludable que promueve el consumo de estos alimentos y que, además ha demostrado beneficios en la salud cardiovascular por su contenido en grasas poliinsaturadas, es la dieta mediterránea.

Dra. Natalia Borruel Sáinz
Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Vall d'Hebron