

# Dieta y Microbiota Intestinal en el Síndrome del Intestino Irritable

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Diet and Gut Microbial Associations in Irritable Bowel Syndrome According to Disease Subtype**

de

**Wang Y, Ma W, Chan A y colaboradores**

integrantes de

Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

**Gut Microbes**

15(2):1-13, Dic 2023



**En una cohorte de adultos con síndrome de intestino irritable e información dietética y del metagenoma intestinal completo se observó que la dieta afecta distintivamente la microbiota intestinal según el subtipo del síndrome. La información podría ser útil para la implementación de intervenciones dietéticas basadas en la microbiota.**

## Introducción

La prevalencia del síndrome del intestino irritable (SII), un trastorno digestivo crónico, es de alrededor de 1 por cada 10 personas en todo el mundo. El dolor abdominal recurrente y los cambios en la frecuencia y forma de las deposiciones son las principales manifestaciones clínicas del SII, asociado con consecuencias muy desfavorables para el paciente y los sistemas de salud. Además, el SII compromete considerablemente la calidad de vida de los pacientes. El SII se puede clasificar en subtipos según los hábitos intestinales predominantes: constipación (SII-C), diarrea (SII-D), mixto (SII-M) y no clasificado (SII-U). Estos subtipos se asocian con distintos perfiles de síntomas y biomarcadores inflamatorios, y se tratan de manera diferente, de modo que la etiología también podría ser heterogénea. Si bien los mecanismos fisiopatogénicos que participan en el SII no se conocen con precisión, las anomalías en la motilidad y permeabilidad intestinales y en la hipersensibilidad visceral suelen ser factores de importancia decisiva en este sentido. Los efectos terapéuticos de la dieta tampoco han sido dilucidados. Incluso así, se sabe que la dieta rica en fructosa y otros carbohidratos fermentables de cadena corta pueden agravar los síntomas del SII, mientras que las dietas ricas en fibra soluble podrían ser una opción terapéutica eficaz.

El microbioma intestinal es un reflejo de la genética, la dieta y la salud del huésped, y tendría un papel fisiopatogénico importante en el SII. El trasplante de microbiota fecal de pacientes con SII a modelos murinos gnotobióticos se asocia con dolor, con activación del sistema inmune innato, y con alteraciones del tránsito intestinal. En ensayos clínicos controlados y aleatorizados, la suplementación con probióticos ejerció efectos leves sobre el control de los síntomas del SII. Sin embargo, las variaciones de la microbiota intestinal en los diferentes subtipos de SII aún no se han analizado, y los hallazgos de los estudios del microbioma intestinal humano

en el SII no han sido concordantes, probablemente debido al tamaño reducido de las muestras analizadas, y a la falta de información precisa sobre la dieta, las técnicas utilizadas para la identificación de los perfiles microbianos y los diferentes subtipos de SII.

El objetivo del estudio ZOE PREDICT 1, con datos metagenómicos intestinales e información dietética amplia, fue analizar las posibles asociaciones entre la dieta habitual, la microbiota intestinal y los subtipos de SII.

## Métodos

El estudio ZOE PREDICT 1 fue un estudio multinacional, enmascarado unilateralmente, llevado a cabo entre junio de 2018 y mayo de 2019. Se utilizaron los criterios de Roma III para el diagnóstico del SII, y este fue clasificado de acuerdo con la clínica predominante en SII-C, SII-D y SII-M. Se evaluaron muestras de materia fecal, se realizaron estudios genéticos para caracterizar la microbiota y se determinaron los hábitos dietéticos a partir de cuestionarios *ad hoc*.

## Resultados

Entre 969 participantes se identificaron 172 pacientes con síntomas de SII (17.8 %; SII-C: n = 49, SII-D: n = 59, SII-M: n = 64), una prevalencia similar a la referida con anterioridad en la población general del Reino Unido (12%). No se identificaron diferencias significativas en el índice de masa corporal (IMC), la educación, el tabaquismo, y el uso de antibióticos y probióticos entre los participantes con SII o sin SII, aunque los pacientes con SII tendieron a ser más jóvenes y el síndrome fue más común en mujeres.

## Ingestas dietéticas habituales

En comparación con los participantes sin SII, los pacientes con SII-D refirieron una mayor ingesta de alimentos saludables de origen vegetal (cereales integrales, verduras de hoja,

legumbres, frutos secos y semillas) y de hierro, y una menor ingesta de maltosa y lactosa. Por el contrario, los participantes con SII-C tendieron a consumir alimentos de origen vegetal poco saludables (cereales refinados, jugos de frutas y papas), respecto de los sujetos sin SII.

### **Características taxonómicas y funcionales de los microbios intestinales**

Según el análisis de varianza multivariado permutacional (PERMANOVA), la comunidad microbiana intestinal global fue ligeramente diferente según el subtipo de SII, aunque el subtipo del SII solo explicó una pequeña parte de la variación en la composición general de la microbiota intestinal ( $R^2 = 0.5\%$ ). La diversidad alfa del microbioma intestinal difirió según los subtipos del SII (valor de la  $p$  en la prueba de Kruskal-Wallis: 0.0016), con una diversidad alfa ligeramente inferior en el SII-D en comparación con el SII-C. Doce de los 170 taxones intestinales se asociaron con los subtipos de SII (valor de  $p$  ajustado de Benjamin-Hochberg  $< 0.10$ ), luego del ajuste según diversos factores del hospedero, incluida la edad, el sexo, la educación y la calidad de la dieta. En comparación con los controles, los anaerobios comensales saludables, incluidos *Faecalibacterium prausnitzii* y *Firmicutes bacteria* CAG 110, estuvieron deplecionados en el SII-D. El SII-C se asoció con una abundancia relativa elevada de patógenos oportunistas, como *Escherichia coli*. El ajuste adicional para la escala de heces de Bristol modificó levemente los resultados.

Treinta de las 301 vías funcionales analizadas se asociaron con los subtipos de SII. En comparación con los controles, algunas vías de la biosíntesis de aminoácidos, el metabolismo del azufre y la degradación de azúcar estuvieron deplecionados en el SII-D, incluida la vía de asimilación de sulfato, la biosíntesis de cisteína y la vía de degradación de la fucosa. Por el contrario, en comparación con los pacientes sin SII, algunas vías del metabolismo energético, como la supervía de la biosíntesis del difosfato de tiamina, estuvieron enriquecidas en el SII-C.

En el análisis de genes a nivel de cepa, algunas regiones genómicas de *Alistipes putredinis* (por ejemplo, el sistema de transporte de múltiples fármacos tipo ABC), *Bacteroides vulgatus* (regulador transcripcional) y *F. prausnitzii* (amino-transferasa de clase V) se asociaron negativamente con el SII-D, mientras que las de *Clostridium comes* (como la proteína de la familia aldolasa/aducina de clase II) se asociaron de manera positiva con el SII-C. Muchas de las proteínas con estos dominios reflejan el metabolismo de los carbohidratos. La fucosa es un componente común de las superficies mucosas del intestino humano y un nutriente dietético importante para que se establezca la microbiota saludable. Las alteraciones en el patrón de fucosilación se asocian con infecciones, intoxicaciones y enfermedades inflamatorias, incluida la enfermedad de Crohn.

El modelo logístico filogenético mixto no reveló presiones selectivas generales a nivel de cepa que pudieran explicar las diferencias entre los subtipos del SII.

Si bien la clasificación de bosques aleatorios fue superada por ciertos factores del huésped, como la dieta, el IMC y el uso de probióticos, los taxones microbianos intestinales y las vías funcionales mostraron precisión moderada en los modelos de aprendizaje automático y permitieron diferenciar el SII-D del SII-C (área bajo la curva [ABC]: taxones = 0.71, vía = 0.55, factores del huésped = 0.57) y de los controles (AUC: taxones = 0.67, vía = 0.63, factores del huésped = 0.80). Cuando se consideraron los factores del huésped y los taxones o las vías metabólicas de manera combinada,

la precisión de la predicción no mejoró. Los taxones y las vías identificadas en el modelo de bosques aleatorios se superpusieron con los identificados en las regresiones lineales; la cepa patógena de *E. coli* permitió distinguir el SII-C y la bacteria *Firmicutes* CAG 110 fue útil para la identificación del SII-D.

En general, las estimaciones de parámetros a nivel taxonómico para el SII-C y el SII-D se correlacionaron moderadamente con las de estudios anteriores, mientras que se encontró poca concordancia para el SII-M. La correlación más fuerte para el SII-D ( $r$ : 0.43 frente a 0.34,  $p < 0.001$  para ambas comparaciones), respecto del SII-C ( $r = 0.15$ ,  $p = 0.19$  frente a  $r = 0.45$ ,  $p < 0.001$ ) probablemente obedezca a la aceleración del tránsito en el SII-D. Sin embargo, solo el 10% al 50% de los taxones asociados al SII en el presente estudio (*F. prausnitzii*, *E. coli* y *Clostridium symbiosum*) estuvieron vinculados con el SII en estudios anteriores, tal vez en relación con las diferencias en las poblaciones de pacientes y las definiciones del SII (criterios de Roma IV o de Roma III).

### **Interacción entre la dieta y la microbiota**

La mayoría de los taxones asociados al SII se correlacionaron con factores dietéticos relacionados con el SII. Los factores dietéticos saludables, como el índice de dieta saludable basada en plantas, los vegetales y el magnesio, se correlacionaron negativamente con los taxones proinflamatorios, como *E. coli* y *Clostridium innocuum*, mientras que se correlacionaron de manera positiva con los anaerobios probióticos *F. prausnitzii* y *Agathobaculum butyriciproducens*. En el análisis de interacción con la dieta, las asociaciones con el SII-D dependieron de las abundancias relativas de *F. prausnitzii*. Las asociaciones positivas entre la ingesta de fibra y de hierro con el SII-D fueron más fuertes cuando la abundancia relativa de *F. prausnitzii* fue mayor. Ciertas vías metabólicas, como la supervía de degradación de  $\beta$ -D-glucurónido y D-glucurónico, la degradación de D-galacturonato I, la degradación del almidón V y la supervía de degradación de N-acetilglucosamina, N-acetilmanosamina y N-acetilneuraminato influyeron en el papel modificador de *F. prausnitzii* en la respuesta del SII-D a la fibra dietética y al hierro.

### **Análisis secundarios**

En los análisis en mujeres y en participantes sin ingesta dietética imputada de forma múltiple se observó una asociación similar entre los factores dietéticos individuales (100% y 31% de superposición, respectivamente), y la composición microbiana intestinal general y los taxones individuales (25% y 75% de superposición, respectivamente) con los subtipos de SII.

### **Conclusión**

El papel de la dieta y del microbioma intestinal en la fisiopatología del SII no se conoce con precisión. En el presente ensayo se analizó la interacción entre los factores dietéticos y la microbiota intestinal en los subtipos de SII, mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos y los datos del metagenoma de las heces de 969 participantes de entre 18 y 65 años del estudio ZOE PREDICT 1, un estudio de intervención diseñado para conocer las respuestas metabólicas posprandiales.

Los participantes con SII-D ( $n = 59$ ) consumieron más alimentos saludables de origen vegetal (cereales integrales, verduras de hoja) y fibra, mientras que aquellos con SII-C ( $n = 49$ ) tendieron a consumir más alimentos no saludables de origen vegetal (como granos refinados, y jugos de frutas),

en comparación con los participantes sin SII (n = 797). La diversidad microbiana fue nominalmente menor en pacientes con SII-D, respecto de sujetos sin SII o con SII-C. Se identificaron variaciones específicas de la microbiota en los subtipos de SII, incluidos ligeros aumentos en los taxones proinflamatorios en el SII-C y la pérdida de anaerobios estrictos en el SII-D, y se encontraron interacciones entre la dieta y *Faecalibacterium prausnitzii*. Las asociaciones positivas entre la ingesta de fibra y de hierro y la

diarrea fueron más fuertes entre los individuos con una mayor abundancia relativa de *Faecalibacterium prausnitzii*, potencialmente en relación con ciertas vías metabólicas de los carbohidratos. En conclusión, los hallazgos sugieren variaciones específicas en los hábitos alimentarios, la composición y la función microbiana intestinal y las interacciones entre la dieta y la microbiota en el SII. La información podría ser útil para la implementación de intervenciones dietéticas basadas en el microbioma.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

