

III Congreso de Alimentación, Nutrición y Dietética.

Combinar la nutrición comunitaria y personalizada: nuevos retos.



ACADEMIA
ESPAÑOLA DE
NUTRICIÓN
Y DIETÉTICA



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES DE
Dietistas-Nutricionistas

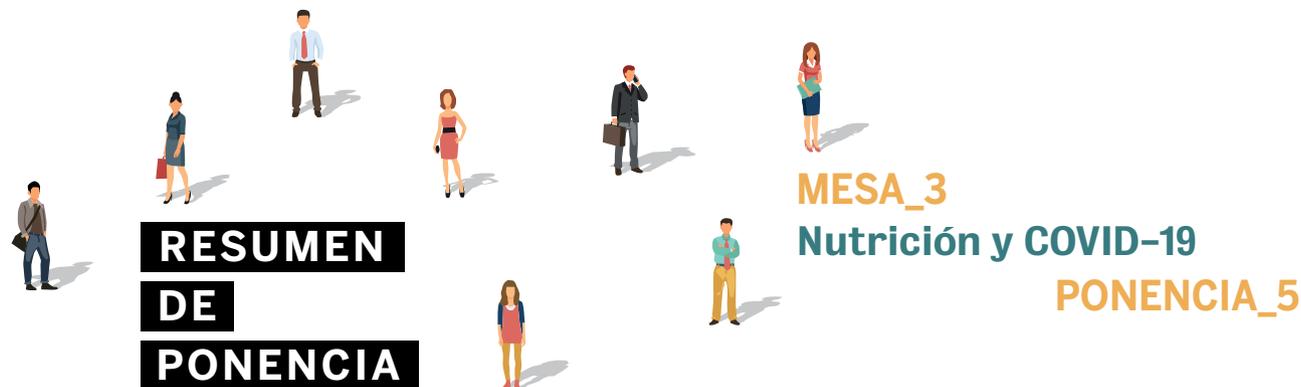


Colegio Oficial de
Dietistas - Nutricionistas
de La Rioja

FORMACIÓN
ONLINE



www.renhyd.org



Antivirales y microbiota

Patricia Pérez-Matute^{1,*}, María Jesús Villanueva-Millán², María Íñiguez¹,
Luís E Morano^{3,4}, José Antonio Oteo¹

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiota y Metabolismo, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, España. ²CEDARS-SINAI Medical Center, Los Angeles, Estados Unidos. ³Fundación Biomédica Galicia Sur, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Vigo, España. ⁴Unidad de Patología Infecciosa, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

*cpperez@riojasalud.es

Las enfermedades infecciosas son la primera causa de mortalidad y discapacidad en el mundo, con unos 12 millones de muertes anuales, debidas, sobre todo, a las infecciones respiratorias, diarrea, tuberculosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el paludismo¹. A esto hay que añadir la repercusión que supone la aparición de enfermedades infecciosas emergentes (SARS, MERS, gripe aviar...), entre las que destaca, sin lugar a dudas, la COVID-19, provocada por el SARS-CoV-2. Esta enfermedad continúa propagándose por todo el mundo, con casi 30 millones de casos confirmados en 188 países y un número de muertos que supera al millón de ciudadanos. La COVID-19 se ha convertido en pocos meses en una amenaza para la humanidad, habiendo desencadenado la peor crisis sanitaria del mundo occidental.

Además de la actual COVID-19, la infección por el VIH y la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), son dos enfermedades infecciosas que tienen gran repercusión en nuestro país, no sólo por sus efectos sobre la salud, sino porque también suponen un capítulo importante del gasto sanitario. Afortunadamente, la esperanza de vida de los pacientes VIH ha aumentado significativamente gracias a la mejora en el manejo clínico y, especialmente, por el uso extendido de la terapia antirretroviral (TAR). De hecho, la infección por VIH se considera actualmente una enfermedad crónica. Sin embargo, varios estudios han demostrado que los pacientes VIH presentan alteraciones en la integridad y funcionalidad del tejido gastrointestinal, un incremento en la translocación bacteriana y alteraciones en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, que contribuye

a una inmunoactivación y a un estado inflamatorio crónico que se asocia, a pesar del tratamiento con TAR, con el desarrollo o agravamiento de varias comorbilidades no SIDA^{2,3}. Los trabajos llevados a cabo en nuestro laboratorio demuestran que no sólo la infección por el VIH sino también las diferentes terapias anti-retrovirales empleadas en la práctica clínica, pueden alterar la composición de la microbiota intestinal. De todos los tratamientos anti-VIH analizados, el TAR basado en los inhibidores de la integrasa viral se asoció con niveles de inflamación sistémica y translocación bacteriana similar a la de voluntarios no VIH, lo que sugiere que estos fármacos alteran menos la microbiota, o incluso pueden ayudar a restaurar una microbiota alterada, lo que probablemente redundará en una disminución en las complicaciones relacionadas⁴. En nuestro laboratorio también hemos estudiado el efecto del anti-CCR5 Maraviroc en animales. Así, Maraviroc, no ejerció efectos significativos en la composición de la microbiota intestinal cuando se administró en ratones alimentados con una dieta estándar. Sin embargo, este fármaco unido a la ingesta de una dieta alta en grasa se asoció con diversos cambios, en principio positivos⁵. Por ello, y aunque Maraviroc no se prescribe como monoterapia ni como fármaco de primera línea para el VIH, sus acciones inmunológicas podrían ser potenciadas al administrarse junto con una dieta alta en grasa.

La infección crónica por el VHC representa una de las principales causas de enfermedad hepática crónica/cirrosis y hepatocarcinoma. Esta infección crónica se acompaña de disbiosis intestinal y de un estado inflamatorio crónico con efectos no del todo conocidos en el tiempo. La aparición de los primeros antivirales de acción directa (AADs) en 2011 supuso un antes y un después en el tratamiento de esta enfermedad al ser fármacos capaces de eliminar el VHC del organismo. Sin embargo, un tratamiento eficaz de la infección por VHC debería ir también acompañado de una restauración completa de la microbiota intestinal y del estado inflamatorio que subyace, para evitar el desarrollo de complicaciones a largo plazo⁶. Nuestros estudios demostraron que ni el uso de AADs ni 3 meses en respuesta viral sostenida fueron capaces de contrarrestar los cambios inducidos por el VHC a nivel intestinal. La restauración parcial observada en la inflamación y en la α -diversidad sólo se observó en bajos grados de fibrosis, lo que sugiere que es fundamental iniciar el tratamiento con AADs lo antes posible⁷.

Estudios recientes han sugerido también un vínculo entre la infección por el SARS-CoV-2 y la microbiota intestinal. De hecho, la disbiosis intestinal se ha postulado como uno de los factores que puedan contribuir a la gravedad de la infección dado que el intestino está fuertemente relacionado con la inmunidad y el estado inflamatorio, además de la gran cantidad de receptores ACE2 existentes a nivel intestinal. Por ello, todas aquellas aproximaciones farmacológicas y/o a base de nutracéuticos sobre este triunvirato (microbiota-inflamación-inmunidad) pueden tener efectos beneficiosos durante el desarrollo de la COVID-19. Existen actualmente varios ensayos clínicos en curso enfocados fundamentalmente en los efectos de probióticos^{8,9}. Sin embargo, teniendo en cuenta que los antivirales ejercen un efecto directo sobre la microbiota, parece lógico investigar si remdesivir¹⁰, así

como otros agentes antivirales en investigación, alteran la microbiota intestinal en pacientes COVID-19. Es, sin duda, un campo de gran interés que merece la pena ser investigado.

conflicto de intereses

Los autores expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

referencias

- (1) Artero A, Eiros JM, Oteo JA, del Pozo JI. Manual de Enfermedades Infecciosas. 3ª ed. Rev. y Ampli. 2019. ISBN: 978-84-8448-998-6.
- (2) Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, Huebner RE, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15; 47(4): 542-53. doi: 10.1086/590150.
- (3) Sandler NG, Douek DC. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Sep; 10(9): 655-66. doi: 10.1038/nrmicro2848. Epub 2012 Aug 13. PMID: 22886237.
- (4) Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Recio-Fernández E, Lezana Rosales JM, Oteo JA. Differential effects of antiretrovirals on microbial translocation and gut microbiota composition of HIV-infected patients. *J Int AIDS Soc*. 2017 Mar 9; 20(1): 21526. doi: 10.7448/IAS.20.1.21526.
- (5) Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Lezana Rosales JM, Oteo JA. Maraviroc modifica la composición de la microbiota intestinal en un modelo murino de obesidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(Espec Cong 1): 250.
- (6) Pérez-Matute P, Oteo JA. Is it enough to eliminate hepatitis C virus to reverse the damage caused by the infection? *World J Clin Infect Dis*. 2017 February 25; 7(1): 1-5.
- (7) Pérez-Matute P, Íñiguez M, Villanueva-Millán MJ, Recio-Fernández E, Vázquez AM, Sánchez SC, et al. Short-term effects of direct-acting antiviral agents on inflammation and gut microbiota in hepatitis C-infected patients. *Eur J Intern Med*. 2019 Sep; 67: 47-58. doi: 10.1016/j.ejim.2019.06.005. Epub 2019 Jun 17.
- (8) Ferreira C, Viana SD, Reis F. Gut Microbiota Dysbiosis-Immune Hyperresponse-Inflammation Triad in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact of Pharmacological and Nutraceutical Approaches. *Microorganisms*. 2020 Oct 1; 8(10): E1514. doi: 10.3390/microorganisms8101514.
- (9) Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr*. 2020 Oct; 9: 1-36. doi: 10.1017/S0007114520003980.
- (10) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Crech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct; 8: NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.