



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



INTESTINO DELGADO Y MICROBIOTA

## Microbiota intestinal en los trastornos digestivos. Probióticos, prebióticos y simbióticos

### *Intestinal microbiota in digestive disorders. Probiotics, prebiotics and symbiotics*

M. Á. Valdovinos-Díaz

*Profesor titular. Curso de posgrado de Gastroenterología. UNAM. Jefe del Laboratorio de motilidad gastrointestinal. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

Recibido el 6 de junio de 2013; aceptado el 20 de junio de 2013

Los avances en las técnicas de biología molecular han permitido identificar la composición de la microbiota intestinal en condiciones de salud y enfermedad. Ahora sabemos que el número de bacterias en un individuo es 10 veces mayor que el de células humanas y que el microbioma tiene 150 veces más genes que el genoma humano. Se ha reconocido que la microbiota intestinal es fundamental en la protección contra la invasión de gérmenes patógenos, en el metabolismo energético y la nutrición, en el desarrollo del sistema inmune y en el mantenimiento de la integridad anatómica de la mucosa intestinal. Asimismo, se han establecido asociaciones entre una microbiota alterada o disbiosis y padecimientos como obesidad, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, trastornos del neurodesarrollo, enfermedades autoinmunes y alergias. También hemos aprendido que las modificaciones en la dieta, el uso de antibióticos y probióticos, y más recientemente, el trasplante de microbiota fecal son las modalidades terapéuticas que permiten modificar, restaurar o corregir los estados de disbiosis.

En este artículo se analizan los estudios más recientes presentados en congresos internacionales, sobre el papel que tiene la microbiota intestinal en los trastornos digestivos y el uso de probióticos en gastroenterología.

### Síndrome de intestino irritable (SII)

Diversos estudios con técnicas moleculares han mostrado tanto en muestras fecales y de mucosa colónica que la composición de la microbiota de los pacientes con SII es diferente a la de los sujetos normales. Poco se conoce acerca de la ecología microbiana del duodeno en estos sujetos. El grupo del Dr. Pimentel<sup>1</sup> estudió muestras de aspirado duodenal en pacientes con SII-D, sujetos sanos y ratones. Usando técnicas moleculares, los autores demostraron que la composición microbiana del duodeno es completamente diferente a la de muestras fecales. De hecho, el microbioma duodenal es más parecido al microbioma duodenal de ratones que a las muestras fecales humanas. También demostraron que la ecología microbiana del duodeno de pacientes con SII-D fue

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI. Del. Tlalpan. México DF. C.P. 14000. Teléfono: (01) 5573 3418. Correo electrónico: ma\_valdovinos@yahoo.com (M. Á. Valdovinos-Díaz)

diferente a la de los sujetos sanos. Éste es el primer estudio que demuestra diferencias importantes entre la población de bacterias del duodeno y de las muestras fecales.

Después del dolor, la distensión abdominal es el segundo síntoma más frecuente en pacientes con SII. Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos es la fermentación bacteriana y producción excesiva de gas intestinal, sin embargo, no hay estudios sobre el papel de la microbiota en pacientes con SII con y sin distensión abdominal. El grupo del Dr. Ringel<sup>2</sup> estudió un grupo de pacientes con SII con y sin distensión abdominal y lo comparó con voluntarios sanos. Se investigó la composición taxonómica y diversidad de la microbiota intestinal usando pirosecuenciación en muestras fecales. Los resultados mostraron una clara diferencia en la composición microbiana entre los pacientes con SII con y sin distensión abdominal y entre los sujetos sanos. Se observó una disminución en especies de Firmicutes (*Streptococcus parasanguinis*, *Subdoligranulum*, miembros del género *Anaerovorax* y *Anaerotruncus*, y miembros de *Ruminococcaceae*, y *Lachnospiraceae*) y un aumento de *Lactobacillus* y *Streptococcus parasanguinis* en pacientes sin distensión abdominal. También los pacientes sin distensión tuvieron un aumento de 1.2 en la diversidad microbiana comparada con los pacientes con distensión y los voluntarios sanos.

De la misma manera, este grupo de investigadores<sup>3</sup> caracterizó la microbiota en muestras fecales de diferentes subgrupos de pacientes con SII (SII-E, SII-D, SII-M, 20 pacientes por grupo) y 20 controles sanos. Los hallazgos fueron: I. Un aumento significativo en los miembros del filo de las Actinobacteria (en particular *Collinsella*) en el subgrupo de SII-E comparado con los otros subgrupos. II. Una disminución significativa en los miembros del filo de Firmicutes (*Oscillibacter*, *Anaerovorax*, *Incertae sedis XIII*, *Streptococcus* y *Eubacteriaceae*) en SII-D y SII-M comparado con los controles sanos y SII-E, y III. Niveles significativamente menores de *Lactobacillus* en voluntarios sanos comparados con SII-E y SII-D.

## Cáncer gastrointestinal

Algunas lesiones premalignas y carcinomas del tubo digestivo se han asociado con disbiosis. En un estudio coreano<sup>4</sup>, se hizo un análisis molecular de la microbiota en pacientes con carcinoma gástrico (n = 20) y en controles sanos (n = 20) dependiendo del estado de infección por *H. pylori* (Hp). Se realizó pirosecuenciación del gen 16S bacteriano en biopsias de mucosa antral y determinación del pH intragástrico. En los casos Hp positivos, se dio tratamiento de erradicación y se tomaron biopsias anuales por 5 años. Los resultados mostraron que el pH fue significativamente mayor en los pacientes con cáncer gástrico que en los controles. En los controles Hp- la microbiota predominante fue Proteobacteria, Firmicutes y Actinobacteria 60.6%, 18.9% y 14.0%, respectivamente, la cual fue similar a los controles Hp+ 77.0%, 17.5% y 2.7%, respectivamente. En los casos de cáncer Hp- se identificaron Proteobacteria, Firmicutes y Actinobacteria en el 31.1%, 44.5%, y 16.6%, respectivamente, lo cual fue diferente de los casos de cáncer Hp+, 85.9%, 8.4% y 3.6%, respectivamente. Las Unidades Taxonómicas Operacionales fueron de 270.5 en los controles Hp-, 210.2 en los controles Hp+, 306.7 en los casos de cáncer Hp- y 122.4 en pacientes con

cáncer Hp+. La proporción de bacterias reductoras de nitratos fue de 2.4% en controles Hp-, 77% en controles Hp+, 9.7% en casos de cáncer Hp- y 81% en cáncer Hp+. Los autores concluyen que la presencia de Hp afecta la composición de la comunidad bacteriana del estómago y puede influir en la carcinogénesis.

En otro estudio<sup>5</sup> se investigó la composición microbiana y el análisis metabólico de muestras fecales de sujetos sanos (n = 10) y de pacientes con adenomas colónicos (n = 10). La prevalencia de Bacteroidetes fue mayor en los sujetos sanos (38% vs. 18%) mientras que Firmicutes predominaron en los pacientes con adenomas (71% vs. 59%). Proteobacteria, Verrucomicrobia fueron más comunes en los sanos (8% y 3% vs. 4% y 1%, respectivamente), y Actinobacteria fue más prevalente en los pacientes con adenomas (5% vs. 2%).

En otro trabajo<sup>6</sup> se investigó la diversidad microbiana en adenomas resecados con polipectomía y en muestras de mucosa adyacente a los adenomas en 72 pacientes sometidos a colonoscopia. El 76% de los pacientes mostró notables diferencias en la composición bacteriana adenoma/mucosa normal.

## Probióticos

El impacto de los antibióticos y probióticos sobre la microbiota colónica ha sido pobremente estudiado. En un trabajo realizado en mujeres<sup>7</sup> tratadas por vaginosis con metronidazol + ciprofloxacina por 2 semanas, se investigó la microbiota intestinal en 3 subgrupos: Grupo I, fueron tratadas sólo con antibióticos, Grupo II, recibieron *Saccharomyces boulardii* (Sb) concomitantemente con los antibióticos y grupo III recibieron Sb después de los antibióticos. Los resultados mostraron que la composición de la microbiota antes de los antibióticos fue estable en cada paciente. El tratamiento con antibióticos suprimió todos los grupos bacterianos y algunos grupos de bacterias, previamente no detectadas, emergieron en concentraciones marginales. El uso concomitante de Sb con antibióticos redujo la supresión de bacterias asociada a estos agentes y la concentración de bacterias habituales alcanzó niveles iniciales 4 semanas después del tratamiento con Sb. Los autores concluyen que *S. boulardii* reduce efectivamente los cambios en la microbiota intestinal asociados con el tratamiento con antibióticos.

## Trasplante de microbiota fecal (TMF)

Esta modalidad terapéutica, aunque aún no ha sido aprobada por la FDA, se ha usado en el manejo de la infección recidivante y grave por *Clostridium difficile* y en la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras condiciones gastrointestinales.

En un estudio multicéntrico en los Estados Unidos<sup>8</sup> se evaluó la eficacia del TMF en 13 pacientes hospitalizados con infección grave (84%) o complicada (92%) por *C. difficile*. El tiempo medio de seguimiento fue de 15 meses. Después del TMF la diarrea se resolvió en 9 (75%) a los 4.5 días en promedio y mejoró en los 3 restantes. La cura primaria se obtuvo en el 84%. Sólo 2 pacientes continuaron tratamiento con vancomicina o fidaxomicina posterior a TMF. Un paciente estuvo asintomático por un mes y posteriormente murió por causa desconocida. Después de un mes, 2 pacientes

tuvieron recidiva de la ICD, uno de ellos recibió antibióticos y otro un nuevo TMF, ambos mejoraron. En otro estudio<sup>9</sup> se investigó la composición de la microbiota en parejas donador-receptor, antes y después de TMF en 8 pacientes con recidiva de ICD. El análisis metagenómico de las muestras fecales donador-receptor mostró que el perfil de la microbiota entre los pacientes con ICD fue diferente entre cada uno de ellos y la comparación de la microbiota entre el donador y el receptor tras el TMF fue similar en ambos. En un paciente la microbiota fecal fue similar a la del donador, aún después de un año del TMF.

## Conclusiones

- El microbioma del duodeno es muy diferente al del colon y existen diferencias en la composición de la microbiota duodenal en pacientes con SII-D comparados con los sujetos sanos.
- La microbiota de los pacientes con SII con distensión abdominal es diferente a la de pacientes con SII sin distensión abdominal y a la de voluntarios sanos.
- La composición microbiana en heces es diferente en los diversos subtipos de SII.
- La presencia de infección por Hp afecta la composición de la comunidad bacteriana del estómago y ésta puede influir en el desarrollo de cáncer gástrico.
- La ecología microbiana de la microbiota y el análisis metabólico de pacientes con adenomas colónicos son diferentes a los de los sujetos sanos.
- Los antibióticos reducen significativamente la diversidad microbiana de la microbiota colónica y estos cambios pueden ser prevenidos con *Saccharomyces boulardii*.
- El TMF es una modalidad terapéutica útil en casos de ICD grave o complicada con curas primarias y secundarias de 84% y 92%, respectivamente.
- La disbiosis es caso-específica en pacientes con recidiva de ICD. El TMF modifica la microbiota en pacientes con infección recurrente por *C. difficile* y la composición microbiana luego de TMF es similar a la microbiota del donador.

## Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

## Bibliografía

1. Lee C, Harkins T, Kim G, et al. Deep sequencing reveals that the microbiome of the human duodenum is unique and unrelated to stool. Sesión de presentaciones en cartel. DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. Tu2029.
2. Ringel Y, Benson AK, Carroll IM, et al. Molecular characterization of the intestinal microbiota in patients with and without abdominal bloating. Sesión de presentaciones orales. DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. 480.
3. Ringel Y, Benson AK, Carroll IM, et al. Molecular characterization of the intestinal microbiota focusing on subgroups of patients with irritable bowel. Sesión de presentaciones en cartel. DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. Tu2090.
4. Kim N, Choi Y, Kim JY, et al. Molecular analysis of human gastric microbiota by pyrosequencing for 16s rRNA gene in patients with gastric cancer depending on *H. pylori* positivity. Sesión de presentaciones en cartel DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. Su1902.
5. Brim H, Zoetendal EG, Lee EL, et al. Taxonomic and metabolomic analysis of stool samples from patients with pre-neoplastic colonic lesions. Sesión de presentaciones en cartel. DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. Tu1917.
6. Hold GL, Hope M, Lochhead P, et al. Assessment of bacterial diversity in colorectal adenomatous polyps. Sesión de presentaciones en cartel. DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. Sa1972.
7. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, et al. *Saccharomyces boulardii* prevents the antibiotic induced changes in colonic microbiota. Sesión de presentaciones en cartel. DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. Tu1695.
8. Aroniadis OC, Brandt L, Greenberg A, et al. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation (FMT) for severe or complicated *Clostridium difficile* infection (CDI). Sesión de presentaciones orales. DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. 998.
9. Garg S, Fricke WF, Girotra M, et al. Recurrent *Clostridium difficile* infection: A longitudinal study of alterations in fecal microbiome in patient-donor pairs before and after fecal microbiota therapy. Sesión de presentaciones orales. DDW 2013 mayo 18-21, Orlando, FL. 997.