



■ Colon y recto

Colonización bacteriana del intestino

María Victoria Bielsa Fernández

Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital de Atención Médica Ambulatoria. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

■ Introducción

Es posible que en un futuro no muy lejano, el enfoque diagnóstico y terapéutico de muchas enfermedades gastrointestinales e incluso hepáticas dé un giro radical. El equilibrio de la microbiota intestinal se ha relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de intestino irritable, alteraciones metabólicas, fibrosis hepática, síndromes diarreicos y, por supuesto, el estado de salud.¹ Sin embargo, en los últimos años ha suscitado un interés especial conocer el número y tipo de microorganismos que habitan el intestino y la forma en que modifican la salud y la enfermedad; en 2007 se inició un proyecto internacional colaborativo (Proyecto del Microbioma Humano) con el objetivo de recopilar e integrar la información genómica de los diferentes microbiomas que habitan en las cavidades bucal y nasal, los tractos digestivo y urogenital, así como la piel de los seres humanos.²

El microbioma intestinal está dominado por dos "superreinos": *Archaea* y *Bacteriacea*; de este último, dos tipos principales colonizan el intestino: *Firmicutes* (64%) y *Bacteroides* (23%), además de otras bacterias, virus y hongos. En apariencia, este microbioma es cambiante durante el primer año de vida, pero a partir de esta edad muestra muy pocas variaciones hasta la vida adulta.³ Al momento del nacimiento, los microbios de la madre, el personal que asiste el parto y el medio ambiente colonizan el intestino estéril del recién nacido, pero las bacterias se "adaptan" a la genética y dieta de su huésped al cabo del primer año, para conformar el microbioma intestinal del adulto.⁴ Se ha sugerido que, además de la información

genética, la diversidad y cantidad de grasas en la dieta durante los primeros años de vida predicen la composición de la microbiota fecal.⁵ La compleja convivencia del ser humano y su microbiota intestinal debe describirse como una relación mutualista, en la que la microbiota obtiene nutrientes y un ambiente que permite su supervivencia, mientras que el huésped recibe ayuda para digerir y absorber algunos compuestos, mantener su recambio y función celular, además de eliminar patógenos potenciales.⁶ De este principio surge el interés por investigar y desarrollar probióticos y prebióticos, así como demostrar su utilidad; asimismo, ha recobrado interés el uso y abuso de antibióticos en relación con los efectos benéficos o deletéreos sobre la microbiota intestinal, así como la influencia de la microbiota sobre la función celular intestinal. Durante el último año, las publicaciones y presentaciones sobre la colonización intestinal han sido innumerables; en consecuencia, en esta revisión se describen los aspectos que son más prácticos desde el punto de vista clínico, sin soslayar la importancia de todas las publicaciones de investigación básica que sustentan los aspectos clínicos.

Para ello es preciso referirse a los términos empleados en esta revisión: *Archaea* abarca los elementos procariotes y eucariotes unicelulares (como levaduras y protozoarios); *Bacteroides* incluye a todos los bacteroides (*B. fragilis*); *Firmicutes* comprende los géneros *clostridia* y bacilos, que dominan esta clase de bacterias; GOS, galactooligosacáridos; HMP es el Proyecto del Microbioma Humano (*Human Microbiome Project*); huésped, vegetal o animal, es el cuerpo en el que se aloja

otro organismo; microbioma es el genoma colectivo de cada especie constituyente de la microbiota; la microbiota es la comunidad de microorganismos encontrados dentro de un hábitat específico; mutualismo se refiere a la simbiosis o coexistencia de organismos en la que ambos socios se benefician de su relación; NF es el factor nuclear; prebiótico es un ingrediente dietético no digerible que estimula el crecimiento o actividad de alguno o algunos de los componentes de la microbiota intestinal; probióticos son los microorganismos vivos capaces de proporcionar algún beneficio a su huésped; TGF es el factor transformador de crecimiento; y TNF el factor de necrosis tumoral.

■ Probióticos, prebióticos e inflamación

Los probióticos más estudiados son los pertenecientes a los géneros *Bifidobacteria* y *Lactobacilae* y han ganado aceptación en el campo de la prevención o como coadyuvantes en el tratamiento de algunas enfermedades; sus mecanismos propuestos son los siguientes: remodelación de la microbiota, supresión de patógenos, inmunomodulación por incremento de factores antiinflamatorios (TGF- β , IL-10) y disminución de las citocinas proinflamatorias (TNF, NF- $\kappa\beta$ y NF- α), efectos sobre la proliferación celular del epitelio (células T reguladoras) y promoción de la función de la barrera intestinal a través de proteínas secretadas por algunas bacterias para facilitar la formación de uniones estrechas y reducir la permeabilidad de dicha barrera.

Por su parte, los prebióticos más estudiados son los oligosacáridos o algunos otros sacáridos más complejos, como oligofruktosa, lactulosa y GOS, que han empezado a estudiarse como formas terapéuticas en algunos padecimientos. Cuando la microbiota intestinal fermenta estos carbohidratos decrece el pH intraluminal, lo cual crea un ambiente inhóspito para los patógenos, se estimula la producción de mucina y los carbohidratos se convierten en ácidos grasos de cadena corta, que sirven como fuente energética para las células epiteliales.⁷ La función que desempeñan los prebióticos y los probióticos en la salud y la enfermedad se describió en diferentes trabajos presentados durante la última Semana de Enfermedades Digestivas celebrada en Nueva Orleans. Con base en la presuposición de que el metabolismo anaeróbico de proteínas y péptidos genera sustancias

potencialmente tóxicas, la disminución de esta fermentación podría contribuir a mantener la salud. En consecuencia, un estudio confirmó que el empleo de oligofruktosa enriquecida con inulina favorece la fermentación sacarolítica y reduce la producción de metabolitos tóxicos derivados de la fermentación proteica.⁸ Con este mismo prebiótico se expuso otro trabajo que incluyó a 18 pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica leve o moderada, quienes se encontraban estables bajo tratamiento con 5-ASA o azatioprina orales. Estos individuos recibieron oligofruktosa enriquecida con inulina por nueve semanas y en ellos se analizaron el índice de actividad para la colitis ulcerativa crónica inespecífica y los efectos adversos (se empleó la PCR cuantitativa para DNA de la microflora fecal); los investigadores concluyeron que la administración de este probiótico enriquecido mostró una capacidad dependiente de la dosis para reducir la gravedad de la colitis o incluso inducir la remisión.⁹

■ Cáncer colorrectal y probióticos

Durante la reciente DDW llevada a cabo en Nueva Orleans se presentó un foro de investigación sobre la influencia de la inflamación y el microbioma en el cáncer gastrointestinal; tres sesiones fueron en particular relevantes, aunque se trata de trabajos experimentales efectuados en animales (ratones).

Se ha señalado que la microbiota intestinal participa en la patogenia del cáncer colorrectal; una de las investigaciones indica que si bien la composición bacteriana del microbioma intestinal modifica el desarrollo del cáncer colorrectal relacionado con la colitis, la inflamación crónica no es el único componente para su desarrollo.¹⁰ Otros especialistas presentaron un protocolo enfocado en el efecto protector de un probiótico (VSL#3) sobre la prevención de la transición de inflamación a displasia en un modelo de cáncer colorrectal relacionado con colitis; los resultados sugieren que el tratamiento con este probiótico puede atenuar el daño colónico y posiblemente retardar la transición de inflamación a displasia.¹¹ En el tercer estudio se analizó el DNA fecal de individuos programados para un procedimiento colonoscópico con la finalidad de reconocer posibles diferencias en la composición de su microbioma.

Se analizaron las heces de 119 sujetos con colon normal y se las comparó con las de 104 pacientes con tumores de colon o recto (60 con cáncer invasor y 44 con adenomas avanzados); el estudio mostró que el género *Bacteroides* predominó en los individuos con cáncer, en comparación con los enfermos que tenían adenomas o estudio normal; los especialistas concluyeron que éste es el primer estudio a gran escala que demuestra el papel potencial que juega la microflora intestinal en el desarrollo del cáncer colorrectal.¹²

Otro trabajo de gran interés práctico se enfocó en el incremento de la publicidad sobre los probióticos; este trabajo demuestra la necesidad de que el paciente conozca la forma de consumirlos, ya que se ha demostrado que el número de bacterias contenidas en el yogur disminuye de manera notable al exponer los productos comerciales a la temperatura ambiente y que la sobrevivencia de las bacterias que contienen depende en buena medida de las condiciones de almacenaje; ésta es una información importante para los consumidores de los probióticos.¹³

Referencias

1. Hecht G. Intestinal microbes in health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:1849-1850.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;449:804-10.
3. Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: a new frontier of human microbiology. *DNA Res* 2009;16:1-12.
4. Hsiao WL, Metz C, Singh DP, et al. **The microbes of the intestine: an introduction to their metabolic and signaling capabilities.** *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:857-871.
5. Mutlu E, Engen P, Fisher A, et al. Fecal microbiota fingerprints in twins are affected by site of sampling and dietary fat intake. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T2023.
6. Camp JG, Kanther M, Semova I, et al. Patterns and sales in gastrointestinal microbial ecology. *Gastroenterology* 2009;136:1989-2002.
7. Preidis G, Versalovic J. Targeting de human microbiome with antibiotics, probiotics and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomic era. *Gastroenterology* 2009;136:2015-2031.
8. De Preter V, Windey K, Falony G, et al. The prebiotic oligofructose-enriched inulin affects the faecal metabolite fingerprint: an in vitro analysis. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T2036.
9. Morse AL, Dlusskaya EA, Valcheva R, et al. Prebiotic mixture of inulin plus oligofructose is effective adjunct therapy for treatment of mild to moderate ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T2041.
10. Uronis JM, Muehlbauer M, Keku TO, et al. Intestinal inflammation is not sufficient to promote the development of colitis associated colorectal cancer: role of the enteric microbiota. [abstract] Sesión oral presentada en DDW, mayo 3, 2010, New Orleans, LA, USA. 476.
11. Appleyard CB, Passalacqua I, Isidro AA, et al. Effect of the probiotic VSL#3 on the transition from chronic inflammation to dysplasia in a model of colitis-associated colon cancer. [abstract]. Sesión oral presentada en DDW, mayo 3, 2010, New Orleans, LA, USA. 477.
12. Sobhani I, Furet JP, Roudot-Thoraval F, et al. Intestinal microbiota: New investigation field in colorectal cancer (CRC). [abstract] Sesión oral presentada en DDW, mayo 3, 2010, New Orleans, LA. 478.
13. Scharl M, Geisel S, Rogler G. Dying in yoghurt - The number of living bacteria in probiotic yoghurt decreases under exposure to room temperature. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T2024.