



## MICROORGANISMOS GASTROINTESTINALES

# Microbiota intestinal en enfermedades digestivas

M. A. Valdovinos-Díaz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 22 de mayo de 2017; aceptado el 13 de junio de 2017

En la semana de enfermedades digestivas realizada en la ciudad de Chicago, Illinois, Estados Unidos, se discutieron múltiples trabajos sobre el papel de la microbiota intestinal en las enfermedades gastrointestinales. Aquí se presentan los más sobresalientes.

1. El cáncer colorrectal (CCR) está asociado con una microbiota intestinal alterada. Algunas bacterias individuales como *Fusobacterium nucleatum* han mostrado tener un papel en la carcinogénesis colorrectal; sin embargo, el papel de las bacterias co-ocurrentes o co-exclusivas en dicha carcinogénesis se desconoce. Wong y colaboradores<sup>1</sup> trasplantaron microbiota fecal de 10 pacientes con CCR y 10 sujetos sanos a dos modelos murinos experimentales. Estudiaron los cambios en los fenotipos y los mecanismos moleculares mediante la expresión de genes en microarreglos. El trasplante de heces de pacientes con CRC en ratones convencionales tratados con azoximetano (AOM) indujo crecimiento tumoral, inflamación de la mucosa colónica y displasia de alto grado en los ratones receptores. El trasplante de heces con CRC en animales libres de gérmenes incrementó la proliferación celular. Los microarreglos de genes mostraron sobreexpresión de dos receptores quimiotácticos de neutrófilos y dos citocinas proinflamatorias Th17 en los animales libres de gérmenes trasplantados con microbiota CCR comparados con aquellos que recibieron microbiota de individuos sanos.

Además, se demostró incremento de la expresión de factores oncogénicos y reducción de la expresión de factores supresores de tumores.

2. En un estudio multinacional y prospectivo, Alexander y colaboradores investigaron la influencia que el estadio de la enfermedad, los marcadores tumorales y los fenotipos moleculares del huésped tienen sobre el microbioma de pacientes con CRC. Evaluaron a 158 con CRC, 24 con adenomas y 14 controles con colon normal. Se tomaron biopsias endoscópicas de los tumores y adenomas y de la mucosa normal. La microbiota se estudió con técnicas moleculares. Los resultados no mostraron diferencias en las muestras de pacientes con adenomas y los controles. Los pacientes con CRC tuvieron disminución de la diversidad microbiana, con enriquecimiento en microorganismos como *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium nucleatum*, y disminución de *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides uniformis* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Además, encontraron una reducción progresiva de *Bacteroides vulgatus* con un mayor estadio del tumor y un incremento de la expresión de *Fusobacterium nucleatum*. Las muestras de los pacientes con tumores avanzados y marcadores histológicos y moleculares de mal pronóstico se caracterizaron por un incremento de patobiontes orales como *Parvimonas micra*, *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella* spp.<sup>2</sup>

Correspondencia de Autor: Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México. C.P. 14000. Teléfono: (55) 5573-3418.  
Correo electrónico: miguelvaldovinos@gmail.com (M. A. Valdovinos-Díaz)

3. Yang y colaboradores realizaron un estudio observacional en 1,122 sujetos sometidos a escrutinio de CCR; 404 se clasificaron en el grupo de alto riesgo, 514 en el de riesgo moderado y 204 en el de riesgo promedio de acuerdo con edad, género, historia familiar de CCR, tabaquismo e índice de masa corporal. La microbiota fecal se analizó con técnicas de pirosecuenciación. Los resultados mostraron que la diversidad alfa estimada por el índice de Shannon estaba reducida en el grupo de alto riesgo. La beta diversidad también fue diferente entre los grupos. A nivel de filotipos, Bacteroidetes y Fusobacteria estuvieron enriquecidos y Firmicutes, Actinobacteria, Verrucomicrobia y Tenericutes fueron menos abundantes en el grupo de alto riesgo. A nivel de género, *Bacteroides*, *Ruminococcus* y *Bifidobacterium* estuvieron sobrerrepresentados, mientras que *Prevotella* y *Fusobacterium* estuvieron infrarrepresentados. En particular, un género desconocido de Ruminococcaceae se encontró en abundancia en el grupo de alto riesgo.<sup>3</sup>

4. La erradicación de *H. pylori* (Hp) que incluye el uso de antibióticos y la infección por este microorganismo pueden influir en la composición de la microbiota intestinal. Safina y colaboradores evaluaron la ecología de la microbiota intestinal en 50 pacientes Hp-negativos (grupo control) y 74 Hp-positivos, así como la influencia de la terapia de erradicación en estos 74 pacientes. Los resultados mostraron que la comunidad bacteriana fue similar en los tres grupos. *Bacteroides*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Clostridium* fueron los géneros predominantes. El grupo que recibió tratamiento de erradicación presentó disminución del número de especies y en la diversidad microbiana. Además se observó disminución de los géneros *Bifidobacterium*, *Collinsella* y *Coprococcus*, e incremento de *Clostridium*, *Bacteroides*, *Coproccillus* y *Flavonifractor*. El análisis de la composición de genes antes y después del tratamiento de erradicación mostró un incremento significativo de los genes que confieren resistencia a antibióticos.<sup>4</sup>

5. Recientemente se demostró que las bacterias formadoras de esporas tienen un importante papel en la biosíntesis de serotonina (5HT) y en la modulación de la función sensitivo-motora del intestino. Las especies clostridiales son abundantes en un subgrupo de pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) y se correlacionan con la severidad de los síntomas. Un estudio colaborativo de la Universidad de Gotenburg y la UCLA se planteó la hipótesis de que la abundancia de clostridias promotoras de serotonina en el microbioma fecal se correlaciona con la conectividad funcional de regiones sensitivo-motoras (ganglios basales, ínsula posterior y tálamo) así como con los síntomas evocados por distensión rectal y reto con lactulosa. Incluyeron a 65 pacientes con SII a los cuales tomaron muestras fecales para análisis de la microbiota y estudios de imagen estructural y funcional del cerebro. Los hallazgos importantes fueron: a) En los sujetos sanos *Clostridium IV* estuvo asociado con incremento de la conectividad global bilateral en la ínsula posterior. No hubo relación con los síntomas evocados. En los pacientes con SII se observó una interacción entre *Clostridium IV*, la conectividad talámica y los umbrales a dolor y malestar. b) En el SII ocurrió una interacción entre *Oscillibacter*, conectividad cerebral y síntomas.<sup>5</sup>

6. Los bloqueadores de ácido potasio-competitivos (PKAB) ejercen una supresión de ácido más rápida, potente y sostenida que los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los efectos de estos fármacos sobre la microbiota intestinal se desconocen. Otsuka y colaboradores estudiaron a 11 pacientes tratados con lansoprazol, 30 mg por 4 semanas, y 9 que recibieron vonoprazan, 20 mg diarios por 4 semanas. Se estudiaron muestras fecales en los días 0 y 28 para análisis de la microbiota. Los resultados mostraron que tanto lansoprazol como vonoprazan indujeron un incremento significativo del filotipo Bacteroidetes y el género *Streptococcus* de 7 y 20 veces, respectivamente. Vonoprazan, pero no lansoprazol, indujo un incremento significativo de los géneros *Actinomyces* y *Rothia*, y disminución de *Blautia* y *Coprococcus*. También vonoprazan se asoció con un incremento de los genes involucrados en la síntesis de lipopolisacáridos.<sup>6</sup>

7. El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia emergente para diversos trastornos que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Paramsothy y colaboradores presentaron una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la eficacia y seguridad del TMF en la EII. Incluyeron 43 estudios de 82 revisados: 29 en colitis ulcerosa (CUCI), 11 en enfermedad de Crohn (EC) y 3 en pouchitis. En general, 37.5% de los pacientes con CUCI, 49.5% con EC y 18% con pouchitis tuvieron remisión clínica durante el seguimiento. En los tres estudios controlados en CUCI hubo un beneficio moderado del TMF (RM = 2.37, IC 95% 0.91-6.19) con heterogeneidad moderada. El mayor beneficio se obtuvo con infusiones repetidas de TMF vía el tubo digestivo bajo. Los eventos adversos fueron síntomas gastrointestinales. Se concluye que se necesitan más estudios controlados bien diseñados especialmente en EC y pouchitis. El TMF parece ser efectivo para inducir la remisión de la CUCI con infusiones repetidas. Los efectos a largo plazo y la durabilidad del tratamiento se desconocen.<sup>7</sup>

## Conclusiones

- La microbiota intestinal juega un papel importante en la carcinogénesis del CCR y esta puede ser mediada por factores inductores de inflamación TH17 e inductores de tumores.
- El microbioma de pacientes con CCR es estadio-específico y evoluciona con la progresión de la enfermedad. Los patobiontes de la cavidad oral pueden influir sobre la invasividad del CCR.
- La composición de la microbiota intestinal puede estar relacionada con el riesgo de desarrollar CCR.
- El tratamiento de erradicación de Hp modifica significativamente la composición de la microbiota intestinal e incrementa los genes que confieren resistencia a antibióticos.
- Las bacterias clostridiales formadoras de esporas interactúan con la conectividad de regiones sensitivas cerebrales y con el dolor o malestar abdominal en pacientes con SII.
- Los PKAB producen cambios más complejos en la microbiota intestinal que los IBP.
- Se requiere mayor número de ensayos clínicos controlados para conocer la eficacia y seguridad del TMF en la EII.

## Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para este trabajo

## Conflicto de intereses

El autor es miembro del Consejo Asesor de Biocodex, Sanofi, Mayoly-Spindler y Takeda. Es conferencista para Takeda, Ferrer, Mayoly-Spindler y Biocodex. Ha recibido apoyo para el desarrollo académico de Takeda.

## Referencias

1. Wong SH, Zhao L, Zhang X., et al. Stools from colorectal cancer patients promote intestinal carcinogenesis in animal models through inducing th17-mediated inflammation. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1932.
2. Alexander JL, Perdonés-Montero A, Cameron S., et al. A prospective multi-national study of the colorectal cancer mucosal microbiome reveals specific taxonomic changes indicative of disease stage and prognosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1930.
3. Yang HJ, Kwon MJ, Chang Y., Fecal microbiota differences according to the risk of advanced colorectal neoplasms. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 2022.
4. Safina D, Abdulkhakov S, Grigoryeva T., et al. The influence of Helicobacter pylori eradication therapy on intestinal microbiota. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 2027.
5. Labus J, Hsiao E, Tap J., et al. Clostridia from the gut microbiome are associated with brain functional connectivity and evoked symptoms in IBS. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 140
6. Otsuka T, Sugimoto M, Inoue R., et al. Influence of potassium-competitive acid blockers and proton pump inhibitors on the gut microbiome of Helicobacter pylori-negative healthy individuals. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 2023.
7. Paramsothy S, Paramsothy R, Kamm MA., et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017, mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1920.