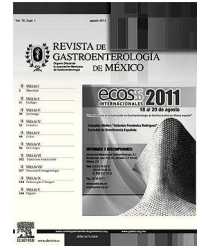




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Intestino

Los microbios y el aparato digestivo

José Ramón Nogueira de Rojas

Hospital General de Irapuato, SSG, Irapuato, Guanajuato.

En la DDW 2011 se presentaron 4 353 trabajos libres en cartel y 1 181 en forma oral; se llevaron a cabo 917 sesiones clínicas, conferencias y ponencias. El tema “sobrepoblación bacteriana y absorción intestinal deficiente” no se trató. Casi todos los trabajos y presentaciones acerca de la absorción intestinal deficiente versaron sobre la enfermedad celiaca. El tema “síndrome de sobrepoblación bacteriana del intestino delgado” (acrónimo del inglés SIBO) se analizó en varias sesiones y en 15 trabajos libres, siempre en relación con la etiología, fisiopatología o tratamiento del síndrome del intestino irritable. Los microbios y su relación con la función y enfermedad se trataron en varias sesiones y en 50 trabajos libres. Se habló, sobre todo, de su posible participación en la génesis de la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable, y los cánceres gástricos y colónico. Se presentaron más trabajos sobre diarrea infecciosa que en otros años, tal vez porque la Organización Mundial de Gastroenterología designó las infecciones del aparato digestivo como el tema para el día mundial del aparato digestivo el pasado 29 de mayo. Se determinó que el *Helicobacter pylori* no es el único habitante del estómago y que otros microbios tienen un papel en la fisiopatología de la enfermedad por Hp. También hubo un número considerable de presentaciones sobre probióticos y prebióticos. Todos los temas mencionados tienen su propia presentación en Ecos Internacionales 2011.

Emeran Mayer trató el tema “eje cerebro-intestino” en la Sesión Plenaria del Presidente del la AGA. Explicó que la microbiota se comunica con el cerebro.¹ La inflamación intestinal crónica producida por las bacterias activa a las células gliales

cerebrales proinflamatorias, que secretan citocinas. Estos mediadores se relacionan con cansancio, insomnio, depresión, ansiedad y dolor abdominal, lo que se traduce en una atenuación de la calidad de la vida. En esa misma sesión, Sheila Crowe explicó el papel de la inflamación en la génesis del cáncer del tubo digestivo y señaló que la microbiota regula la respuesta inmunitaria que modifica la enfermedad del ser humano. Además, la infección provoca inflamación, la cual altera el desarrollo de las células epiteliales.²

En un simposio sobre controversias acerca del intestino irritable, Stephen Collins habló de las interacciones entre los microbios y el intestino. La fisiología intestinal determina el hábitat bacteriano: la motilidad y la actividad epitelial. A su vez, la composición de la flora modula la fisiología, el número y tipo de bacterias así como su alimentación, la cual depende de la alimentación del huésped. Ambos factores, fisiología y composición bacteriana, se alteran por las infecciones intestinales, el estrés y el uso de antibióticos. Se ha puesto a prueba esta hipótesis con estudios que modifican la flora.³ Si se administran antibióticos a ratones sanos, el número de lactobacilos disminuye notablemente, lo que se acompaña de aparición de inflamación de bajo grado y respuesta aumentada (dolor) a la distensión intestinal. Una vez que se eliminan los antibióticos, la administración de lactobacilos hace desaparecer la inflamación y normaliza la respuesta a la distensión intestinal.

Una sesión de trabajos libres se denominó “composición de la microbioma intestinal en la salud y la enfermedad”. Se resumen a continuación dos trabajos.

Correspondencia: Reforma No. 56-503, Fraccionamiento Gámez, C.P. 36650, Irapuato, Guanajuato. Tel.: 462 625 1992 y 625 0003, Fax: 625 1992.

Correo electrónico: jr_nogueira@hotmail.com

Kish⁴ administró a ratones partículas extraídas del aire ambiente de la ciudad de Ottawa, Canadá, mezcladas con el alimento. A los siete días se observó un aumento de IL-8 en el intestino delgado. A los 30 días se registró un incremento significativo en los intestinos delgado y grueso de IL (interleucina)-1 beta, IL-8, IL-12 y FNT (factor de necrosis tumoral) alfa, lo que indica una reacción inflamatoria provocada por las partículas. Además, se produjeron cambios en la microflora del colon que precedieron al aumento de las citoquinas, consistentes en una disminución de la diversidad microbiana y cambios en la composición, sobre todo dentro del filo *Firmicutes*. Estos resultados apoyan el posible papel de los contaminantes ambientales en la génesis de las enfermedades inflamatorias del intestino a través de cambios en la microflora.

Wu⁵ presentó los resultados de un experimento en el que modificaron la dieta de 10 voluntarios sanos. A cinco de ellos les administraron una dieta alta en grasa y baja en fibra y para los otros cinco el alimento era alto en fibra, bajo en grasa e isocalórico. Ambas dietas se administraron durante 10 días. Se obtuvieron muestras de excremento diariamente para analizar la composición de la flora. Se encontró que desde 24 h después del cambio de la dieta, y durante todo el periodo de observación, se modificó la microflora: se redujeron los *Bacteroidetes* y aumentaron los *Firmicutes*. Lo interesante es que el cambio fue igual en la dieta alta que en la baja en grasa, lo que contradice los estudios en ratones. Se concluyó que la composición del microbioma responde con rapidez a los cambios en la dieta. Es sorprendente que los cambios se inicien antes de que el alimento llegue al excremento. Los niveles de alteración en los tipos de bacterias son diferentes que en los experimentos en ratones. Aunque los resultados son muy significativos en términos estadísticos, un análisis de regresión mostró que la dieta sólo explica 3% a 20% de la variabilidad en la microbiota.

Otra sesión de trabajos libres se llamó "microbios intestinales y enfermedad". Jarrouse Veronique⁶ informó que su grupo había publicado previamente que el centro filogenético de la microbiota era notablemente diferente en pacientes con cáncer colorrectal comparados con personas sanas. El objetivo de este estudio fue conocer el efecto de la microbiota humana en la proliferación de las células intestinales de ratones criados sin microbios.

Los ratones se mantuvieron en aislamiento gnotobiótico y se colonizaron a las ocho semanas de edad con microbiota de personas sanas y pacientes con cáncer de colon; la microbiota se obtuvo de muestras fecales frescas. Los voluntarios sanos y los pacientes no habían recibido antibióticos, quimioterapia o soluciones para limpiar el colon en las dos semanas previas. Seis semanas después de la colonización, los ratones fueron sacrificados y su sangre e intestinos estudiados. Los ratones que habían recibido microbiota de los pacientes con cáncer tuvieron displasia en la mucosa del colon. Los niveles del ARN mensajero de ELF-3 y HES-1, dos factores claves para la proliferación de las células de la mucosa intestinal, estaban significativamente elevados en los ratones que recibieron microbiota de pacientes con cáncer. Concluyeron que estos resultados sugieren que la microbiota intestinal interviene en los cambios celulares que preceden al cáncer.

Un simposio de la AGA sobre avances en investigación básica traducidos a la clínica (*Translational Symposium*) incluyó dos trabajos libres que se resumen en seguida.

Miyasaka⁷ recordó que cuando se administra únicamente alimentación parenteral, sin ingestión bucal, se produce un estado proinflamatorio en el intestino delgado y pérdida de la barrera epitelial intestinal. En el trabajo actual pusieron a prueba la hipótesis de que la composición del microbioma cambia en el ayuno prolongado y es la causa de las alteraciones encontradas. Seis ratones fueron alimentados exclusivamente por vía parenteral y a otros seis se les canalizó una vena pero recibieron su alimento habitual. A los siete días todos fueron sacrificados y se estudió el DNA bacteriano relacionado con la mucosa del íleon terminal. En los ratones sometidos a alimentación parenteral exclusiva se encontró una disminución significativa del porcentaje de *Firmicutes* y un aumento porcentual de *Proteobacterias* y *Bacteroidetes*. En cuanto a los genotipos, el aumento mayor se observó en *Bacteroides*, *Proteus*, *Salmonella* y *Shigella*, es decir, gramnegativos.

Murphy⁸ explicó que la microbiota intestinal es un regulador de la cantidad y composición de la grasa almacenada. Su grupo y otros han mostrado la importancia de la dieta para cambiar la composición de la microbiota en la obesidad. El objetivo de este trabajo fue valorar dos regímenes antibióticos en el cambio de las anormalidades metabólicas en

ratones obesos por causa del alimento. Los ratones (nueve a 10 por grupo) recibieron una dieta causante de obesidad o una dieta normal durante 20 semanas. Simultáneamente, a cada grupo se le administró un régimen de vancomicina o un probiótico que produce bacteriocín o un probiótico que no lo produce. Las anormalidades metabólicas de la obesidad inducida por la dieta se vincularon con aumento de *Firmicutes* ($60.7\% \pm 2.8\%$ vs $70.2\% \pm 2.4\%$; $p < 0.05$) y disminución de *Bacteroidetes* ($30\% \pm 2.3\%$ vs $19.5\% \pm 1.4\%$; $p < 0.05$), sin cambio en *Actinobacteria* o *Proteobacteria*. El tratamiento con vancomicina redujo la población de *Firmicutes* ($70.2\% \pm 2.4\%$ vs $53.9\% \pm 1\%$; $p < 0.0001$) y *Bacteroidetes* ($19.5\% \pm 1.4\%$ vs $3.5\% \pm 1.9\%$; $p < 0.0001$) y aumentó la de *Proteobacteria* ($3.5\% \pm 1\%$ vs $37.7\% \pm 2.5\%$; $p < 0.0001$), sin cambio en *Actinobacteria*. Los ratones obesos que recibieron vancomicina ganaron menos peso a pesar de recibir similar contenido calórico y tuvieron niveles más bajos de glucosa sérica en ayuno, FNT-alfa plasmático y triglicéridos, además de menores niveles de ARN mensajero del FNT-alfa en el hígado y el tejido adiposo visceral. Aunque hubo algunos cambios en la composición bacteriana con el probiótico productor de bacteriocín, ninguno de los ratones obesos tratados con probiótico mejoró el perfil metabólico. Los hallazgos confirman que la microbiota intestinal tiene un papel en las anormalidades metabólicas de este modelo de obesidad y que es un blanco real de acciones terapéuticas antimicrobianas, aunque será clave la especificidad de los antibióticos a usar.

Un simposio trató sobre la relación entre la microbiota y el *Helicobacter pylori* (Hp). Jamie Fox explicó que hay ocho *fila* descritos con 128 genotipos en la flora gástrica. Predominan *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacterias* y *Fusobacterias*. La presencia del Hp solo causa menos daño respecto de cuando se acompaña de flora compleja. La erradicación elimina no sólo al Hp sino al resto de la flora del estómago, lo que probablemente explica su efecto sobre la frecuencia de algún tipo de adenocarcinoma gástrico.⁹ El Hp influye en la composición del resto de la flora gástrica. Cuando se instalan en el estómago bacterias de origen colónico en presencia de Hp, el riesgo de adenocarcinoma aumenta. La gastritis atrófica y el aumento del pH por diferentes causas elevan el riesgo de carcinogénesis por la bacteria. En un experimento en jerbos, la administración de omeprazol en

presencia de Hp produjo más cánceres gástricos que el Hp solo. La administración de omeprazol en animales sin Hp y la ausencia de ambos no se acompañaron de cánceres. La expositora concluyó que estos datos apoyan la necesidad de erradicar el Hp si debe administrarse IBP a largo plazo.

Yu Chen se refirió a las consecuencias de la desaparición del Hp. Se centró en el asma bronquial.¹⁰ La llamada hipótesis de la higiene postula que el exceso de higiene en los niños les impide madurar su sistema inmunitario al no dejarlos entrar en contacto con microbios que actúan como “vacunas”. La razón de momios de padecer rinitis y asma en niños que albergan el Hp en sus estómagos es de 0.1 a 0.65 (IC 95%) en comparación con los niños libres de la bacteria. Mientras más pequeños sean los niños, mayor es la diferencia. Concluyó que será difícil repetir esos estudios epidemiológicos porque cada vez hay menos niños en los países del primer mundo con Hp en sus estómagos.

En conclusión, el fascinante mundo de los microbios ha suscitado una nueva atención. Ésta es una época llena de nuevos conocimientos que cambian el paradigma, como en tiempos de Pasteur. Es necesario volver a estudiar la taxonomía porque la clasificación de las bacterias es completamente diferente de la enseñada en otros años.

■ Glosario

Palabras usadas con frecuencia en estas presentaciones: (Wikipedia)

Disbiosis: También llamada disbacteriosis, es la teoría de presentar irregularidades microbianas dentro del cuerpo. La disbiosis es más prominente en el tracto digestivo o en la piel, pero también puede ocurrir con algunas superficies expuestas o en las mucosas, como la vagina, los pulmones, la nariz, los senos, las orejas, las uñas o los ojos.

Filo: El filo (*phylum*, plural *phyla*) es el tronco o tipo de organización; es también una categoría taxonómica situada entre el reino y la clase; se usa en el reino animal, reino protistas y dominio bacterias; en botánica (reino *Plantae*) se emplea el término división en lugar de filo, pero ambos términos son equivalentes.

Filogenético: Perteneciente o relativo a la filogenia, según el Diccionario de la Real Academia Española.

1. f. Parte de la biología que se ocupa de las relaciones de parentesco entre los distintos grupos de seres vivos.

2. f. *Biol.* Origen y desarrollo evolutivo de las especies, y en general de las estirpes de seres vivos.

Gnotobiótico: No existe en Wikipedia. En el diccionario médico Medciclopedia (mediante Google), se relaciona con un animal o un ambiente en los cuales todos los microorganismos son conocidos; también se aplica a un animal sin gérmenes.

Microbioma: Un bioma (del griego “bios”, vida), también llamado paisaje bioclimático o área biótica (que no debe confundirse con una ecozona o una ecorregión), es una determinada parte del planeta que comparte clima, vegetación y fauna. Por extensión, se habla de microbioma para designar la esfera de la vida microbiota.

Microbiota: También se conoce como flora normal o flora nativa. Es el conjunto de microorganismos que viven en un cuerpo sano.

Referencias

1. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 2003-2014.
2. Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1816-1819.
3. Bercik P, Denou E, Jackson W, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* (in press).
4. Kish L, Hotte N, Cheng E, et al. Orally ingested urban particulate matter Induces a PRO-inflammatory response and decreases microflora diversity. *Gastroenterology* 2011; 140 (5 suppl. 1): S-46 S-47.
5. Wu GD, Bewtra M, Hoffmann C, et al. **Controlled feeding experiments demonstrate the impact of diet in the composition of the human gut microbioma.** *Gastroenterology* 2011; 140 (5 suppl. 1): S-47.
6. Veronique J, Guilmeau S, Sebastien B, et al. **Microbiota from colon cancer patients induces intestinal epithelial cell proliferation in germ-free mice.** *Gastroenterology* 2011; 140 (5 suppl. 1): S-34.
7. Miyasaka EA, Erb-Downward JR, Falkowski NR, et al. Total parenteral nutrition (TPN) in a mouse model leads to major population shifts in the intestinal microbiome. *Gastroenterology* 2011;140 (5 suppl. 1): S-103.
8. Murphy EF, Cotter PD, Hogan A, et al. The gut microbiota - a realistic therapeutic target in obesity and metabolic dysregulation. *Gastroenterology* 2011;140 (5 suppl. 1): S103-4.
9. Logfren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140:210-220.
10. Platts-Mills TAE. Asthma severity and prevalence: an ongoing interaction between exposure, hygiene, and lifestyle. *PLoS Med* 2005; 2: e34.