



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA INTESTINAL

Microbiota intestinal en los trastornos digestivos

M. A. Valdovinos-Díaz

Profesor titular curso de postgrado de gastroenterología. UNAM. Jefe del laboratorio de motilidad gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 27 de mayo de 2014; aceptado el 17 de junio de 2014

Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (MI), conocidas como disbiosis, se han asociado a diversas enfermedades y trastornos digestivos como el síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), infección por *Clostridium difficile*, enfermedad celiaca y cáncer gastrointestinal. Asimismo, se ha demostrado que modificaciones en la dieta, el uso de antibióticos y probióticos, y más recientemente, el trasplante de microbiota fecal son modalidades terapéuticas que permiten modificar, restaurar o corregir los estados de disbiosis. En este trabajo se analizan los estudios más recientes sobre el papel que tiene la microbiota intestinal en los trastornos digestivos.

Ecología microbiana en sujetos sanos

El ecosistema de la MI consiste de 2 nichos separados, la microbiota luminal (ML) y la asociada a la mucosa (MAM), con funciones metabólicas e inmunológicas diferentes. Varios estudios han investigado la composición microbiana de ambos nichos de la MI pero con técnicas moleculares limitadas y con muestras de mucosa tomadas por endoscopia después de una limpieza colónica. Por ello, la ecología microbiana de la ML y MAM aún no es bien conocida. Maharshak et al.¹ caracterizaron y compararon la ML y la MAM en humanos que no recibieron preparación colónica y con secuenciación de alto rendimiento del gen 16S RNAr. Se estudiaron muestras

fecales frescas y biopsias del sigmoides de intestino no preparado, en 24 sujetos sanos. Los resultados mostraron que las poblaciones bacterianas de la ML y la MAM son diferentes. La diversidad de la ML fue menor que la de la MAM. La abundancia de filotipos dominantes entre la ML y la MAM también fue diferente: *Firmicutes* (88.2% vs. 57.3%, $p < 0.001$, respectivamente), *Bacteroidetes* (7% vs. 23.5%, $p < 0.001$) y *Proteobacteria* (0.26% vs. 15.7%, $p < 0.001$). La abundancia de 73 géneros difirió significativamente. Los géneros pertenecieron a los filotipos de *Proteobacteria* ($n = 24$), *Bacteroidetes* ($n = 8$) y *Tenericutes* ($n = 2$), y la mayoría de los géneros de los filos de *Actinobacteria* (8 de 12) y *Firmicutes* (15 de 26), fue más abundante en la MAM que en la ML. Los autores concluyeron que la ML y la MAM son significativamente diferentes en composición y diversidad de bacterias. Estos 2 nichos deben investigarse independientemente para conocer mejor el papel de la microbiota en salud y enfermedad.

Diverticulosis y diverticulitis

El papel de la microbiota en la enfermedad diverticular del colon se desconoce. Hullar et al.² evaluaron el microbioma de muestras fecales de 10 pacientes con diverticulitis aguda y 10 con diverticulosis no complicada, pareados por edad y género. Se excluyeron aquellos que recibieron antibióticos 3 meses antes del estudio. Las muestras se tomaron un día

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan 14000, México DF. Teléfono: 55733418.
Correo electrónico: ma_valdovinos@yahoo.com (M. A. Valdovinos-Díaz)

después del inicio del cuadro clínico y 2 meses después de completado el tratamiento con antibióticos. Se estudió el microbioma fecal mediante pirosecuenciación 454. Los resultados mostraron que los grupos de géneros del microbioma, la ingesta de proteína dietaria, el tabaquismo, el índice de masa corporal (IMC) y el tiempo entre el uso de antibióticos y la colección de las heces diferenciaron a los individuos con diverticulosis de aquellos con diverticulitis, al momento del diagnóstico y en el seguimiento. La diversidad microbiana no fue diferente entre ambos grupos, aunque hubo una reducción significativa de la diversidad en la muestra de seguimiento de los pacientes con diverticulitis aguda. Los enterotipos no estuvieron asociados con diverticulosis ni diverticulitis. Los autores concluyeron que el microbioma, la ingesta de proteínas en la dieta, el tabaquismo y el IMC discriminan los pacientes con diverticulosis de aquellos con diverticulitis.

Enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable

La diarrea frecuentemente acompaña a la EII y al SII y su fisiopatología es poco clara. Rekdal et al.³ estudiaron la microbiota en muestras fecales de pacientes con diarrea negativa para *C. difficile* (n = 39), voluntarios sanos (n = 19) y pacientes con infección por *C. difficile* (n = 20) como controles. Entre los pacientes con diarrea negativa para *C. difficile*, 11 tenían EII, 15 SII o diarrea idiopática y 13 condiciones contribuyentes a la diarrea. Estos 39 pacientes se distribuyeron en 2 grupos distintos basados en la diversidad microbiana. Los 2 grupos tuvieron incremento en Enterobacteriaceae y disminución de las Clostridia en muestras similares a aquellos con infección activa por *C. difficile*. Un subanálisis de 11 pacientes con diarrea negativa para *C. difficile* con EII, también mostró una distribución de la microbiota en 2 grupos basados en la diversidad microbiana independiente de la actividad de la enfermedad. Los 15 pacientes con diarrea crónica también se distribuyeron en 2 grupos, 5 similares a aquellos con *C. difficile* y 10 a los voluntarios sanos. Los autores concluyeron que los pacientes con diarrea negativa para *C. difficile* se dividen en 2 grupos basados en la diversidad de la microbiota, uno es similar a la microbiota alterada vista en la infección activa por *C. difficile*. Una distribución similar se observó en pacientes con SII y EII con diarrea crónica. Estos hallazgos sugieren que la microbiota juega un papel en la fisiopatología de un grupo de pacientes con diarrea crónica y en aquellos con EII puede aumentar la susceptibilidad a la infección por *C. difficile*.

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de desarrollar infección por *C. difficile* recurrente (ICDR), grave (ICDG) o complicada (ICDC). La eficacia del TMF en este grupo de enfermos se desconoce. Agrawal et al.⁴ realizaron un estudio multicéntrico de seguimiento a largo plazo para determinar la eficacia y seguridad del TMF en pacientes mayores de 65 años con ICDR, ICDG o ICDC. Se evaluaron 146 pacientes de 65 a 97 años. El TMF se realizó por colonoscopia en el 81.5% y el resto por otras vías. La tasa de curación primaria

fue de 83.5%; 24 pacientes desarrollaron infección recidivante cuyos factores asociados fueron el uso de antibióticos para tratar otras infecciones, cirugía y residencia en un asilo. De estos 24 pacientes, 17 fueron curados exitosamente con un curso adicional de antibióticos y con un TMF repetido. La cura secundaria fue del 95.2%. La recurrencia tardía ocurrió en 6 pacientes, los cuales curaron después de TMF o uso de vancomicina. Los eventos adversos ocurrieron en 16 pacientes: 10 hospitalizaciones y 6 muertes. Una muerte fue atribuida a ICDC y el resto no relacionadas al TMF. El SII postinfeccioso (SII-PI), colitis microscópica e hipersensibilidad visceral se reportaron en 7, 2 y 1 pacientes respectivamente, después del TMF. Un paciente desarrolló síndrome de Sjogren y otro un linfoma folicular después de TMF. Los autores concluyeron que el TMF fue efectivo para el tratamiento de las variantes de la ICD en el anciano, con curación primaria y secundaria del 83.5% y 95.2% y con una tasa de eventos adversos del 3.4%.

Patel et al.⁵ realizaron un análisis de costo-efectividad del TMF y del tratamiento antibiótico calculando los costos por concepto de escrutinio del donador, exámenes de laboratorio, procesamiento de muestras y procedimientos de administración del TMF. Los autores comprobaron que el TMF por sigmoidoscopia es el procedimiento más costo-efectivo en la primera y segunda recurrencias, seguido por el uso de metronidazol. Los autores concluyeron que la actual indicación del TMF en la tercera recurrencia de la ICD debe ser revalorada.

El TMF en el manejo de la colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) ha mostrado resultados controversiales. Moayyedi et al.⁶ realizaron el primer ensayo clínico controlado de TMF en CUCI. Se incluyeron pacientes con CUCI activa (puntaje Mayo > 4) con prueba negativa para *C. difficile*. Se permitió continuar con el tratamiento para CUCI y se evitó el uso de antibióticos 30 días antes del estudio. A todos los pacientes se les realizó sigmoidoscopia flexible basal y fueron asignados en forma aleatoria para recibir TMF 50 ml de donador anónimo mediante enema de retención (n = 27) o placebo con 50 ml de agua (n = 26), una vez por semana por 6 semanas. El desenlace primario fue la remisión de la CUCI y los secundarios fueron cambios en el puntaje Mayo y en el IBDQ y EQ5D. Se estudió el microbioma en heces antes del TMF y cada semana después del mismo. Los resultados mostraron que las características basales entre los 2 grupos fueron similares en términos de actividad y tratamiento previo. No hubo diferencias en el desenlace primario ni en los desenlaces secundarios entre los 2 grupos; 16 pacientes sintieron que el TMF mejoró sus síntomas, aun cuando no estaban en remisión a la semana 7. Estos pacientes continuaron con el TMF por otras 6 a 12 semanas. Nueve de 27 pacientes entraron en remisión con el tratamiento extendido. No hubo eventos adversos mayores. Los autores concluyeron que el TMF no mostró un efecto significativo en la CUCI activa, sin embargo, existe la posibilidad de que el TMF sea efectivo si se administra por 6 semanas.

Garg et al.⁷ investigaron la incidencia y las manifestaciones clínicas del SII-PI en pacientes con ICD sometidos a un TMF. Incluyeron pacientes con criterios de Roma III para SII-PI desarrollado después de un TMF y cuya indicación fue ICDR. Cinco de 27 pacientes (18.5%) tuvieron SII-PI en las 0.5 a 6 semanas que siguieron al TMF. La diversidad y abundancia microbiana no fueron diferentes entre los pacientes que

desarrollaron y aquellos que no tuvieron SII-PI. Sin embargo, varios miembros menores de la microbiota fueron menos abundantes en los pacientes que tuvieron SII-PI y estos cambios coincidieron con las diferencias en las composiciones microbianas de los donadores correspondientes.

Conclusiones

- La composición y la diversidad bacteriana de la microbiota intestinal son diferentes en la ML y la MAM. Estos 2 nichos deben investigarse por separado para conocer mejor el papel de la MI en salud y enfermedad.
- El microbioma, la ingesta de proteínas, el IMC y el tabaquismo discriminan los pacientes con diverticulosis de aquellos con diverticulitis.
- Los pacientes con diarrea negativa para *C. difficile* y los pacientes con SII y EEI con diarrea se dividen en 2 grupos basados en la diversidad de la microbiota, uno de éstos es similar a la infección activa por *C. difficile*.
- El TMF es efectivo en el tratamiento de la ICD recurrente, grave o complicada en el paciente anciano, con tasas de curación primaria y secundaria del 83.5% y 95.2% respectivamente y una baja tasa de eventos adversos.
- El TMF por sigmoidoscopia es el procedimiento más costo-efectivo en la primera y segunda recurrencias de la ICD.
- El TMF no es efectivo en el manejo de la CUCI activa por 6 semanas, sin embargo, puede resultar benéfico si el tratamiento se extiende por más tiempo.
- El SII-PI ocurre en el 18.5% de pacientes sometidos a TMF por ICDR. La microbiota de los pacientes que desarrollan SII-PI presenta disminución en la abundancia de miembros menores de la MI y depende de la composición microbiana de los donadores.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Maharshak N, Carroll IM, Ringel-Kulka T, et al. High throughput sequencing of the intestinal mucosa versus luminal microbiota in humans. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6. Chicago, IL CA. Tu1765.
2. Hullar MA, Sandstrom R, Stamatoyannopoulos JA, et al. The fecal microbiome in diverticulitis and uncomplicated diverticulosis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6. Chicago, IL .173.
3. Rekdal VM, Alnahhas MF, Rainey JF, et al. Chronic diarrhea in subset of patients with IBD and IBS is associated with altered microbiota. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6. Chicago, IL. 389.
4. Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, et al. A long-term follow-up study of the efficacy and safety of fecal microbiota transplant (FMT) for recurrent/severe/complicated *C. difficile* infection (CDI) in the elderly. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL.152.
5. Patel SS, Grinspan A, Colombel JF, et al. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplant and antibiotic treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6. Chicago, IL CA. Sa1066.
6. Moayyedi P, Surette M, Wolfe M. A randomized, placebo controlled trial of fecal microbiota therapy in active ulcerative colitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL. 929c.
7. Garg S, Song Y, Thanda Han MA, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients undergoing fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* colitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2014 mayo 3-6 Chicago, IL 392.