



Clínicas Mexicanas de *Gastroenterología*

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Editor huésped:
Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Volumen 5

Microbiota y microbiomaterapia
en gastroenterología



Editorial Alfíl

Clínicas Mexicanas de Gastroenterología

Número 5

**MICROBIOTA Y MICROBIOMATERAPIA
EN GASTROENTEROLOGÍA**



Clínicas Mexicanas de Gastroenterología

Número 5

Microbiota y microbiomaterapia en gastroenterología

Editor:
Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).



A
**Editorial
Alfil**

Microbiota y microbioterapia en gastroenterología

Todos los derechos reservados por:

© 2023 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael

06470 Ciudad de México

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN 978-607-741-341-7

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:

Alejandro Rentería

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 Ciudad de México

15 de mayo de 2023

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

**Editor huésped:
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz**

Profesor Titular del Curso de Posgrado de Gastroenterología, UNAM.
Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional
de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
Unidad de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal,
Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México.

Autores y colaboradores

AUTOR

Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).

Capítulos 21, 29

EDITOR HUÉSPED

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Profesor Titular del Curso de Posgrado de Gastroenterología, UNAM. Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Unidad de Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México.

Capítulos 5, 8, 27

COLABORADORES

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

Gastroenteróloga y Neurogastroenteróloga, Hospital Ángeles del Pedregal. Ciudad de México, México.

Capítulo 2

Dr. Isaac Bartnicki Navarrete

Gastroenterólogo, Endoscopista, Hospital Ángeles Acoxta, Ciudad de México.

Capítulos 5, 8

Dr. Daniel I. Carmona Guerrero

Estudiante de Medicina, Universidad Cuauhtémoc, San Luis Potosí, S. L. P., México.

Capítulo 11

Dr. Ramón Carmona Sánchez

Médico Internista, Neurogastroenterólogo y Endoscopista. Práctica privada, San Luis Potosí, S. L. P., México.

Capítulos 7, 11

Dr. José Antonio Chávez Barrera

Gastroenterólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

Capítulo 22

Dr. Henry Cohen

Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

Capítulo 18

Dr. Enrique Coss Adame

Departamento de Gastroenterología, Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 20

Dr. Jordi Espadaler Mazo, PhD

Director Científico AB-BIOTICS (Grupo Kaneka), Barcelona, España.

Capítulo 2

Dr. Ignacio García Juárez

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 25

Dr. Paulo César Gómez Castaños

Servicio de Gastroenterología, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán.

Capítulo 15

Dr. Octavio Gómez Escudero

Médico Internista, Neurogastroenterólogo y Endoscopista. Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal “Endoneurogastro”, S. C. Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México.

Capítulos 7, 11

Dra. Claudia Herrera de Guise, MD, PhD

Unidad de Investigación de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España.

Capítulos 12, 30

Dra. Sophía E. Martínez Vázquez

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 6

Dra. María Fernanda Medina Escobar

Médica Interna del Hospital San Rafael de Tunja. Pregrado, Universidad de Santander, Bucaramanga.

Capítulo 24

Dr. Fernando Alonso Medina Monroy

Gastroenterólogo Pediatra de la Universidad “El Bosque”, Colombia, y el Centro Médico Nacional “La Raza”, México. Máster en Hepatología Clínica, Universi-

dad “Cardenal Herrera”, Valencia, España. Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos, Universidad Europea, Madrid, España. Experto Universitario en Alergia, Universidad “San Jorge”, Zaragoza, España. Vocal de la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos. Presidente y Fundador de la Asociación Colombiana de Probióticos y Prebióticos. Miembro del Comité Editorial Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos. Embajador para Latinoamérica de la *International Foundation for Gastrointestinal Disorders* de NASPGHAN.

Capítulo 24

Dra. Éricka Montijo Barrios

Gastroenteróloga Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Capítulo 4

Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán

Servicio de Gastroenterología, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa. en el Hospital Civil de Culiacán.

Capítulo 15

Dr. Mario Peláez Luna

Profesor Asociado de Medicina, División de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 16

Dra. Yéssica Pontet

Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

Capítulo 18

Dra. Melisa Puntillo

Instituto de Lactología Industrial, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Capítulo 17

Dr. José María Remes Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz, México.

Capítulo 9

Dra. Mariana Roldán Montijo

Gastroenteróloga Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Capítulo 4

Dr. Max Julio Schmulson Wasserman, MD, RFF

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Gastroenterología y Endoscopia, Centro Médico ABC. Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, Clínica Lomas Altas. Ciudad de México.

Capítulos 19, 28

Dr. Franco Segli

Instituto de Lactología Industrial, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Capítulo 17

Dr. Alberto Adrián Solís Ortega

Jefe de Residentes de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 27

Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta

Servicio de Gastroenterología, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa en el Hospital Civil de Culiacán.

Capítulo 15

Dra. Liz Toapanta Yanchapaxi

Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México.

Capítulo 25

Dr. Erick Manuel Toro Monjaraz

Gastroenterólogo Pediatra. Médico Adscrito, Instituto Nacional de Pediatría. Coordinador de la Unidad de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Pediatría. Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1.

Capítulo 3

Dr. Aldo Torre Delgadillo

Investigador Invitado, Unidad Metabólica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 14

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

ONCARE Gastrocenter.

Capítulo 10

Dr. Rodrigo Vázquez Frías, MC, PhD

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Salud, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Ciudad de México, México. Sociedad

Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Sociedad Mexicana de Microbiota, Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos.

Capítulos 11, 23

Dr. Gabriel Vinderola

Facultad de Ingeniería Química, Santa Fe, Argentina.

Capítulo 17

Dra. Mónica Rocío Zavala Solares, MD, PhD

Escuela de Altos Estudios en Salud, Universidad La Salle, México.

Capítulo 1

Contenido

Prefacio	XVII
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
Prólogo	XIX
<i>Miguel Ángel Valdovinos Díaz</i>	

SECCIÓN I. MICROBIOTA INTESTINAL EN SALUD

1. Ecología de la microbiota humana	3
<i>Mónica Rocío Zavala Solares</i>	
2. Técnicas de estudio para la microbiota	9
<i>Ana Teresa Abreu y Abreu, Jordi Espadaler Mazo</i>	
3. Funciones de la microbiota	19
<i>Erick Manuel Toro Monjaraz</i>	
4. Desarrollo de la microbiota en la infancia	25
<i>Éricka Montijo Barrios, Mariana Roldán Montijo</i>	
5. Eje cerebro-intestino-microbiota	31
<i>Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Isaac Bartnicki Navarrete</i>	
6. Impacto de la dieta en la microbiota intestinal	39
<i>Sophía E. Martínez Vázquez</i>	

SECCIÓN II. MICROBIOTA INTESTINAL EN ENFERMEDADES INTESTINAL

7. Disbiosis: mecanismos, causas y consecuencias	49
<i>Octavio Gómez Escudero, Ramón Carmona Sánchez</i>	
8. Microbioma esofágico en el espectro de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis eosinofílica	61
<i>Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Isaac Bartnicki Navarrete</i>	
9. Papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad celiaca	71
<i>José María Remes Troche</i>	
10. Microbiota gástrica en enfermedad acidopéptica	85
<i>Genaro Vázquez Elizondo</i>	
11. Microbiota intestinal en el síndrome de intestino irritable ..	95
<i>Ramón Carmona Sánchez, Octavio Gómez Escudero, Daniel I. Carmona Guerrero</i>	
12. Microbiota y enfermedad inflamatoria intestinal	107
<i>Claudia Herrera de Guise</i>	
13. Disbiosis en diarrea aguda y diarrea asociada a antibióticos	119
<i>Rodrigo Vázquez Frías</i>	
14. La microbiota intestinal en las enfermedades hepáticas	129
<i>Aldo Torre Delgadillo</i>	
15. Microbioma y cáncer gastrointestinal	143
<i>José Luis Tamayo de la Cuesta, Laura Ofelia Olivares Guzmán, Paulo César Gómez Castaños</i>	
16. Microbioma y enfermedades del páncreas	151
<i>Mario Peláez Luna</i>	

SECCIÓN III. DIETA, PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS, SINBIÓTICOS Y POSBIÓTICOS EN ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS

17. Alimentos fermentados, prebióticos, probióticos, sinbióticos y posbióticos. Definiciones y nomenclatura	159
<i>Melisa Puntillo, Franco Segli, Gabriel Vinderola</i>	
18. Probióticos en la erradicación de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	171
<i>Henry Cohen, Yéssica Pontet</i>	
19. Prebióticos y probióticos en el síndrome de intestino irritable .	181
<i>Max Julio Schmulson Wasserman</i>	

20. Prebióticos y probióticos en el estreñimiento crónico	197
<i>Enrique Coss Adame</i>	
21. Probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal	207
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
22. Probióticos en enterocolitis necrosante	217
<i>José Antonio Chávez Barrera</i>	
23. Probióticos en diarrea aguda	227
<i>Rodrigo Vázquez Frías</i>	
24. Probióticos en diarrea asociada a antibióticos	237
<i>Fernando Alonso Medina Monroy, María Fernanda Medina Escobar</i>	
25. Probióticos en esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica ...	243
<i>Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez</i>	

SECCIÓN IV. TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN TRASTORNOS GASTROINTESTINALES Y FUTURO DE LA MICROBIOMATERAPIA

26. Trasplante de microbiota fecal en la infección por <i>Clostridioides</i> <i>difficile</i>	253
<i>Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Alberto Adrián Solís Ortega</i>	
27. Trasplante de microbiota fecal en el síndrome de intestino irritable	263
<i>Max Julio Schmulson Wasserman</i>	
28. Trasplante de microbiota fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal	273
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
29. Trasplante de microbiotas definidas y futuro de la microbiomaterapia	281
<i>Claudia Herrera de Guise</i>	
Índice alfabético	291

Prefacio

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) una serie de libros titulados *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* que se publicarán de manera mensual durante el año 2023 con el fin de actualizar los últimos desarrollos en el conocimiento para cada uno de los tópicos en la gastroenterología, la cual está conformada por un total de 11 obras, que son:

- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Avances en endoscopia terapéutica del aparato digestivo.
- Gastroenterología enfocada en pediatría.
- Principales procedimientos quirúrgicos.
- Cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas.
- Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal.
- Trasplante hepático: una guía práctica.
- Hepatología clínica.
- Nutrición y enfermedades gastrointestinales.
- Microbiota y microbiomaterapia en gastroenterología.
- Pancreatitis y neoplasias pancreáticas.

Esta serie de las *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* está desarrollada por expertos en cada una de las áreas de la gastroenterología y va dirigido a estudiantes de medicina, residentes de la especialidad de gastroenterología y sus altas especialidades, médicos internistas, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos y otras áreas afines a la especialidad.

Además, quiero mencionarles que el *slogan* de la Asociación Mexicana de Gastroenterología en el año 2023 de mi presidencia es “Academia y Ciencia”, en donde la academia es una institución como la AMG que realiza colectivamente diversas actividades de educación médica continua y, por otro lado, la ciencia, que es una rama del saber humano constituida por el conjunto de conocimientos objetivos y verificables sobre una materia determinada, en este caso la gastroenterología, cuyos resultados son obtenidos mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis a través del uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Ambas van de la mano en el progreso del avance científico y poder transmitir el conocimiento a futuras generaciones debido a los importantes avances en la medicina.

Finalmente, agradezco a todos los editores invitados y autores a nivel nacional e internacional de las diferentes Clínicas por toda su dedicación, entusiasmo y esfuerzo en el desarrollo de esta serie de libros que seguramente tendrán un impacto en la actualización del conocimiento médico, con el fin común de que nuestros pacientes sean beneficiados en la atención diagnóstica y terapéutica oportuna, así como mejorarles su calidad de vida en cada uno de los padecimientos de la gastroenterología.

Prólogo

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

El conocimiento de la microbiota intestinal humana y su papel en la salud y enfermedad son, sin duda, unos de los grandes avances de la ciencia y la medicina contemporánea. El número de estudios de investigación publicados sobre microbiota intestinal se ha incrementado exponencialmente en las últimas dos décadas. Con el advenimiento de las técnicas moleculares se conocen mejor la ecología de la microbiota intestinal, sus funciones y el papel que juega en las enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Actualmente disponemos de herramientas que nos permiten manipular una microbiota intestinal desequilibrada o disbiótica, como dietas especiales, prebióticos, probióticos y sinbióticos, trasplante de microbiota intestinal y el uso de consorcios bacterianos.

Los objetivos de esta Clínica Mexicana de Gastroenterología son:

1. Presentar los conceptos básicos sobre la microbiota intestinal, su ecología, desarrollo y funciones, así como las técnicas para su análisis.
2. Describir los trastornos digestivos asociados a disbiosis
3. Analizar la evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad de las diferentes terapias usadas en la manipulación de la microbiota intestinal en los trastornos digestivos.

Esta obra está dirigida a médicos y otros profesionales de la salud con interés en la microbiota intestinal y su papel en la salud y enfermedad del aparato digestivo.

Los autores esperamos que este libro contribuya a incrementar el acervo de conocimientos de los profesionales de la salud en esta materia y que impacte en un mejor tratamiento de los pacientes con enfermedades digestivas.

Sección I

**Microbiota intestinal
en salud**

Ecología de la microbiota humana

Mónica Rocío Zavala Solares

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo de microorganismos de diferentes reinos. Esta microbiota afecta la fisiología y la enfermedad del huésped.¹ En el campo de la ecología de la microbiota existe terminología particular que se mencionará en este capítulo y a lo largo de los subsiguientes. Es frecuente que se pueda confundir el término microbioma con microbiota. De acuerdo con el Proyecto Microbioma Humano, microbioma se define como la colección de organismos y sus genomas que habitan diferentes localizaciones anatómicas en humanos.^{2,3} El término microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado.^{3,4}

Las definiciones más relevantes en la ecología de la microbiota incluyen:⁵

- **Simbiontes:** como microorganismos que habitan íntimamente con otros microorganismos.
- **Parásitos:** simbiontes que tienen un efecto negativo en su huésped.
- **Mutualismo:** proceso en el que dos organismos se benefician de la interacción entre sí.
- **Comensales:** simbiontes que no tienen un efecto dañino ni benéfico.

Las comunidades de bacterias comensales evolucionan dentro del contexto de su entorno y se caracterizan, como su definición lo indica, como una relación en la que una especie se beneficia de otra, mientras que la otra no se ve afectada por esta relación.¹

Muchos desafíos se han asociado al estudio de la ecología microbiana gastrointestinal porque está compuesta de microhábitats química y físicamente diver-

que se extienden desde el esófago hasta el recto. Algunos lo describen desde la boca hasta el ano, proporcionando un área de superficie de 150 a 200 m² para la colonización u ocupación transitoria por parte de microbios.⁶

La microbiota intestinal tiene una cantidad más grande de microorganismos que cualquier otro órgano en el ser humano; consisten en miles de microorganismos que incluyen bacterias, virus y algunos eucariotas que colonizan el tracto digestivo justo después del nacimiento.^{5,7} La composición de dicha microbiota se modifica a lo largo del tubo digestivo. Es escasa en el estómago y el esófago, pero el colon contiene un ecosistema microbiano densamente poblado, con hasta 10¹² células por cada gramo de sustancia intestinal. Estas bacterias representan entre 300 y 1 000 especies diferentes, aunque 99% de las bacterias se originan en alrededor de 30 o 40 especies.⁷

La microbiota se compone de arqueas, levaduras, bacterias, virus e incluso protozoarios.⁸ Por mucho, las bacterias son los miembros más abundantes de esta comunidad (alrededor de 500 a 1 000 especies bacterianas diferentes). Las comunidades de virus, arqueas, hongos y protozoos también residen en una delicada relación mutualista con las células epiteliales del colon. Esta diversa comunidad de microorganismos juega un papel fundamental en el metabolismo, la salud del epitelio intestinal, el sistema inmunitario y la susceptibilidad a las enfermedades.⁹ La mayoría de las bacterias (99%) del intestino son anaerobias; sin embargo, en el ciego se registran altas densidades de microbios aerobios.⁷

Los organismos vivos están clasificados jerárquicamente en ocho niveles o rangos taxonómicos (cuadro 10-1). Existen tres dominios: *Archaea*, *Bacteria* y *Eukarya*. A partir del dominio cada nivel se encuentra organizado de acuerdo con la similitud de los organismos hasta los más específicos niveles, el de las especies y las cepas.¹⁰

Los filos bacterianos más dominantes en el intestino humano son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, constituyendo hasta 90% de la población microbiana total en los seres humanos. Los géneros bacterianos de rele-

Cuadro 1-1. Clasificación jerárquica por rangos taxonómicos

	Ejemplo
Dominio	<i>Bacteria</i>
Reino	<i>Eubacteria</i>
Phylum	<i>Proteobacteria</i>
Clase	<i>Gammaproteobacteria</i>
Orden	<i>Enterobacteriales</i>
Familia	<i>Enterobacteriaceae</i>
Género	<i>Escherichia</i>
Especie	<i>Escherichia coli</i>

vancia en el ser humano incluyen *Bacteroides*, *Clostridioides*, *Peptococcus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* y *Peptostreptococcus*. El género *Bacteroides* es el más abundante; las especies de esta familia por sí solas comprenden alrededor de 30% de las bacterias del intestino, lo que sugiere que este género es particularmente importante en el funcionamiento del organismo huésped.⁷

Los individuos difieren mucho en cuanto al contenido taxonómico de su microbiota; incluso la misma persona a lo largo del tiempo puede parecer drásticamente diferente de su propia representación anterior. La redundancia funcional hace que la caracterización del microbioma sano sea extremadamente compleja, ya que diferentes perfiles taxonómicos pueden dar lugar a ecosistemas con un comportamiento similar.¹¹ Las dificultades están asociadas a la aclaración de los papeles funcionales que desempeñan estos diversos taxones en diferentes puntos a lo largo del tracto gastrointestinal y, por lo tanto, al conocimiento de su significado ecológico. Esto resulta importante para toda la microbiota; sin embargo, representa un problema mayor para los grupos de baja diversidad, como los hongos, que pueden no ser numéricamente abundantes, pero aun desempeñan un papel importante.⁶

Los ecosistemas de microbiota se desarrollan, restringidos a sus nichos epiteliales por el sistema inmunitario del huésped, de manera concomitante con el desarrollo cronológico del huésped, proporcionando una modulación temprana del desarrollo fisiológico del huésped y funciones de nutrición, inmunidad y resistencia a los patógenos en todas las edades.¹¹ La comunidad de microbiota compleja en el intestino humano constituye un ecosistema versátil que está moldeado por la dieta, la medicación, la edad y el estilo de vida, y abarca diversas interacciones interbacterianas.¹²

El componente viral está dominado por bacteriófagos. Se sabe que juegan un papel crucial en la composición del ecosistema al controlar la proliferación de especies dominantes y la transferencia horizontal de genes, pero la mayoría de las secuencias virales comparten poca o ninguna homología con las bases de datos de referencia.¹³

Las levaduras forman una comunidad relativamente poco diversa, habiéndose identificado menos de 20 especies en el intestino de un adulto sano. Su abundancia relativa es de cuatro a cinco órdenes de magnitud menor que la de las bacterias, pero su tamaño celular y genoma son mucho más grandes y aportan recursos funcionales que se integran al ecosistema.^{10,13}

Candida es el género del hongo identificado con más frecuencia, seguido de *Saccharomyces* y *Cladosporium*. La mayoría de las especies identificadas son transitorias, lo cual se atribuye a que son provenientes del medio ambiente y son inestables. Se requieren más estudios para conocer la estabilidad, las funciones y los componentes del microbioma.

Las arqueas son organismos unicelulares sin núcleo, que están más relacionadas con los eucariotas (organismos con núcleo verdadero) que con las bacterias.

Archaea forma parte de una proporción muy pequeña de la microbiota; sin embargo, tiene un papel importante dentro de la metanogénesis. El género identificado con más frecuencia es *Methanobrevibacter*; otros géneros reportados son *Methanosphaera*, *Nitrososphaera*, *Thermogymomonas* y *Thermoplasma*, y recientemente se ha propuesto *Methanomethylophilus alvus*. Se ha comentado que la identificación puede variar de acuerdo con la tecnología empleada para su identificación, y en algunos géneros su presencia depende de la ingesta de carbohidratos del huésped.

Se requieren más estudios para conocer la relación de *Archaea* con el resto de la microbiota.¹⁴

La medición de la diversidad del microbioma puede ser valorada en esa comunidad desde un estado latente (homeostasis) o de disturbio (disbiosis), y a partir de un estado de interacción entre la comunidad del microbioma o entre el microbioma y el huésped.¹⁵

La microbiota pudiera considerarse un órgano metabólico que contribuye a la absorción de nutrientes, la interacción con xenobióticos, la resistencia y la susceptibilidad a padecimientos, entre otros.¹⁶

El microbioma es dinámico, pues presenta fluctuaciones de su diversidad en un mismo día, situación geográfica y con influencia de los alimentos ingeridos.

La composición microbiana de cada individuo es única, pero la estructura general forma patrones que se repiten en diferentes individuos, definidos como enterotipos.

El concepto de enterotipo sugiere que el ecosistema microbiano en el intestino humano se basa en relaciones simbióticas internas entre los diferentes miembros de la comunidad microbiana, probablemente determinadas por las redes metabólicas o sociales en las que están integrados.

Estas interacciones explican la estabilidad y la resiliencia de un ecosistema fluctuante.⁶

Los enterotipos principales son:

- Enterotipo 1: abundancia de *Bacteroides*.
- Enterotipo 2: abundancia de *Prevotella*.
- Enterotipo 3: abundancia de *Ruminococcus* o *Bifidobacterium*.

El microbioma es claramente importante en el estado fisiológico y en la enfermedad, y recientemente se corroboró su asociación. En esta complejidad se relacionan la epigenética, el metabolismo, la inmunología y la genética del huésped.¹⁶

Las interacciones de la microbiota a lo largo de la vida y en el estado de salud y su relación con diferentes patologías serán tratadas en el capítulo correspondiente.

REFERENCIAS

1. **Reinhardt C:** The microbiota: a microbial ecosystem built on mutualism prevails. *J Innate Immun* 2019;11(5):391–392.
2. Human Microbiome Project C: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207–214.
3. **Wexler AG, Goodman AL:** An insider’s perspective: *Bacteroides* as a window into the microbiome. *Nat Microbiol* 2017;2:17026.
4. **Icaza CME:** Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Méx* 2013;78(4):240–248.
5. **Swain EH, Ewald P:** Natural selection: the microbiome, and public health. *Yale J Biol Med* 2018;91(4):445–455.
6. **Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH:** Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ* 2017;32(4):300–313.
7. **Gomaa EZ:** Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek* 2020;113(12):2019–2040.
8. **Brun P:** The profiles of dysbiotic microbial communities. *AIMS Microbiol* 2019;5(1):87–101.
9. **Lacy BE, Spiegel B:** Introduction to the gut microbiome: special issue. *Am J Gastroenterol* 2019;114(7):1013.
10. **Tyler AD, Smith MI, Silverberg MS:** Analyzing the human microbiome: a “how to” guide for physicians. *Am J Gastroenterol* 2014;109:983–993.
11. **Domínguez BMG, Godoy VF, Knight R, Blaser MJ:** Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019;68(6):1108–1114.
12. **Kern L, Abdeen SK, Kolodziejczyk AA, Elinav E:** Commensal inter-bacterial interactions shaping the microbiota. *Curr Opin Microbiol* 2021;63:158–171.
13. **Álvarez J, Fernández RJM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM et al.:** Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44(7):519–535.
14. **Allaband C, McDonald D, Vázquez BY, Minich JJ, Tripathi A et al.:** Microbiome 101: studying, analyzing, and interpreting gut microbiome data for clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:218–230.
15. **Gilbert JA, Lynch SV:** Community ecology as a framework for human microbiome research. *Nat Med* 2019;25(6):884–889.
16. **Knight R, Callewaert C, Marotz C, Hyde ER, Debelius JW et al.:** The microbiome and human biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2017;18:65–86.

Técnicas de estudio para la microbiota

Ana Teresa Abreu y Abreu, Jordi Espadaler Mazo

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal incluye diferentes tipos de organismos, como bacterias, virus, hongos, arqueas y protozoos. El grupo de las bacterias ha sido el más estudiado en cuanto a su relación con la salud y la enfermedad, lo que ha obligado al empleo de técnicas de mayor precisión de análisis de datos, que hoy se conocen como técnicas ómicas. Las principales localizaciones de la microbiota son el tracto gastrointestinal, el tracto genital femenino, la cavidad oral y el tracto respiratorio, las cuales cuentan con más evidencia de aplicación de estas técnicas ómicas en el estudio de las bacterias.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los resultados de las técnicas ómicas no suelen ser interpretables de forma directa por el cerebro humano, por cuanto generan un volumen de datos enorme. Ello obliga al uso de herramientas bioinformáticas para ordenar y procesar ese volumen de datos. Existen numerosas herramientas alternativas, unas enfocadas a un público más especialista y otras más simples, cuya revisión daría para un capítulo entero. Sin embargo, es posible analizar algunos aspectos generales.

En primer lugar está la cuestión de la multiplicidad de análisis. Si alguien tira los dados una vez y obtiene un doble seis, puede decir que tuvo suerte. Pero si

tira los datos muchas veces, es casi seguro que en alguna tirada habrá aparecido un doble seis. Del mismo modo, cuando se analizan cientos de taxones o miles de RNA mensajeros o metabolitos es seguro que se hallarán algunos que muestran una diferencia importante entre grupos de estudio (p. ej., entre individuos con y sin una determinada patología). En un estudio clínico estándar se define una variable principal y unas pocas secundarias, pero en el estudio de la microbiota hay cientos e incluso miles de variables. Ello obliga a aplicar ajustes estadísticos, como el conocido método de Bonferroni (que suele resultar demasiado estricto) o el método de Benjamini-Hochberg, también conocido como FDR (*false discovery rate*).¹

En segundo lugar, a menudo es necesario resumir la ingente cantidad de datos usando índices matemáticos. Un ejemplo típico es el índice de Shannon para medir la α -diversidad (la diversidad que hay dentro de cada individuo) o el índice de Bray-Curtis para medir la β -diversidad (la diversidad que hay entre los individuos). Sin embargo, hay muchos índices para medir la α -diversidad, y todavía más para medir la β -diversidad.² Todo índice pierde información por el camino, y cada uno de ellos da más o menos importancia a unos u otros datos. Por ello distintos índices pueden dar resultados ligeramente distintos, como se puede observar en las publicaciones que analizan los mismos datos con más de un índice.³

En tercer lugar, muchos datos ómicos son abundancias relativas (también llamados datos composicionales). Es decir, por la naturaleza del muestreo o del proceso de extracción de biomoléculas no se puede saber realmente la abundancia absoluta de uno u otro ítem (si se habla tanto de especies bacterianas como de transcritos de diversos genes), sino solamente la proporción entre ellas. Por ejemplo, la carga microbiana en las heces del individuo A que duplica la del individuo B no se puede detectar mediante secuenciación masiva, tanto si se limita al gen 16S como si se realiza un *shotgun* completo de los genomas bacterianos. Únicamente se puede saber si el individuo A tiene una proporción de enterobacterias mayor que el grupo B.

Para decirlo de un modo simple, es como si solamente se pudieran calcular porcentajes, nunca cifras absolutas. Esta limitación es importante por dos motivos. Primero, porque a menudo se pasa por alto a la hora de interpretar los resultados. Segundo, porque las abundancias relativas pueden violar a menudo las asunciones sobre las que se basan muchos métodos estadísticos clásicos,⁴ incluyendo los ajustes por multiplicidad que se comentaron antes, dando entonces lugar a conclusiones potencialmente erróneas.

Por todo ello, el campo del análisis de los datos ómicos resulta muy complejo y se halla todavía en desarrollo. Solamente a partir de estudios con tamaños grandes y de un buen conocimiento de las distintas herramientas bioinformáticas (especialmente de las limitaciones de cada una) se logrará extraer información reproducible del microbioma humano de forma consistente.

Las técnicas de estudio de la microbiota intestinal y de otros sitios corporales se pueden dividir en:

1. Métodos basados en el cultivo.
2. Métodos basados en moléculas (basados en ácidos nucleicos):
 - a. Métodos sin secuenciación:
 - Citometría de flujo de hibridación *in situ* con fluorescencia.
 - Electroforesis en gel de campo pulsado.
 - Electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante.
 - Electroforesis en gel con gradiente de temperatura.
 - Polimorfismo de conformación de cadena simple.
 - b. Métodos basados en secuenciación:
 - Secuenciación de genes 16S rRNA o sus regiones hipervariables (secuenciación de genes dirigida).
 - Secuenciación del DNA del genoma bacteriano completo (metagenoma).
 - Secuenciación de RNA mensajero bacteriano completo (metatranscriptoma).
 - c. Métodos basados en la detección y cuantificación de pequeños metabolitos:
 - Espectrometría de masas por cromatografía de gases.
 - Electroforesis capilar acoplada a espectrometría de masas.
 - Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier.
 - Espectroscopia de resonancia magnética nuclear y de protones.

MÉTODOS BASADOS EN CULTIVO

Los estudios iniciales utilizaron técnicas tradicionales de cultivo bacteriano, seguido del fenotipado de las bacterias cultivadas usando características morfológicas y bioquímicas.

Debido a que una gran proporción de bacterias en el intestino son anaerobias obligadas, no sobreviven a los procedimientos de obtención, traslado o almacenamiento, además de la incapacidad para crecer en medios de cultivo, lo que permitía estudiar y saber más de las bacterias aerobias, dejando a un gran grupo fuera de estudio, al subestimar la diversidad bacteriana real.

Es importante mencionar que estas técnicas nunca se perfilaron como una realidad en el estudio de la microbiota, obligando al desarrollo de técnicas moleculares de secuenciación.⁵

16S del RNA ribosomal bacteriano

Cada célula viva contiene ribosomas que están compuestos de dos subunidades: una grande y otra pequeña. La pequeña —16S— contiene una molécula de RNA en el caso de células procarióticas (incluyendo bacterias) y la 18S en el caso de células eucariotas. Estas pequeñas moléculas de RNA son codificadas por el genoma bacteriano.

El RNA ribosomal bacteriano 16S tiene alrededor de 1 500 nucleótidos de largo, de los cuales dos tienen alguna variación entre especies, y varios tramos de este gen están altamente conservados en todos los grupos bacterianos. Estas secuencias conservadas o constantes se intercalan con regiones que muestran una marcada variación, conocidas como regiones hipervariables; nueve de ellas regiones han sido reconocidas y denominadas V1, V2, V3, V4, V5, V6, V7, V8 y V9, y reflejan la divergencia evolutiva de las bacterias, por lo que estas secuencias proporcionan un método confiable para identificar y clasificar filogenéticamente las especies bacterianas.

Los métodos para la identificación bacteriana basados en secuencias de nucleótidos en estas regiones tienen la ventaja de no necesitar cultivo bacteriano previo, ya que sus resultados proporcionan una evaluación imparcial de la abundancia relativa de varios grupos bacterianos.

Las técnicas moleculares que se desarrollaron inicialmente exploraban las diferencias en la longitud (electroforesis en gel) y las variaciones importantes en las secuencias de nucleótidos (fragmentos de restricción de polimorfismo de longitud) de las regiones hipervariables entre las especies bacterianas. Actualmente y desde hace 10 a 15 años la tecnología de secuenciación ha llevado a un alto rendimiento, como es el caso de la secuenciación multiparalela, que está ampliamente disponible y de costo razonable, con lo que se consideran la regla de oro para el estudio de la microbiota intestinal.⁶

MÉTODOS NO MOLECULARES NO BASADOS EN SECUENCIACIÓN

En estas técnicas el ácido nucleico bacteriano se extrae del espécimen a analizar, seguido de amplificación de la longitud completa del gen 16S rRNA o por un segmento de este gen que incluye una o más regiones hipervariables seleccionadas. Se puede hacer usando una reacción en cadena de la polimerasa con cebadores universales correspondientes a regiones conservadas en el genoma bacteriano que flanquean el gen 16S rRNA completo o su hipervariable seleccionada.

El resultado de la mezcla amplificada de genes 16S rRNA o de los fragmentos hipervariables de todas las bacterias de una muestra se discrimina por separación

de fragmentos por longitud (por electroforesis en gel de gradiente desnaturante o por electroforesis en gel con gradiente de temperatura); cuando se tiene presencia de secuencias de nucleótidos específicos se emplea citometría de flujo de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISHflow) o por micromatrices de DNA bacteriano.

Estos métodos tienen el inconveniente de una limitada resolución de grupos bacterianos, debido a que las diferencias en la longitud y las secuencias de 16S rRNA de grupos bacterianos están estrechamente relacionadas; por ejemplo, las especies, los géneros y las familias son relativamente pequeños, lo que impide su separación. Otro inconveniente es que los grupos bacterianos de baja abundancia no llegan a ser detectados, por lo que estas técnicas se han reemplazado por métodos de secuenciación de nueva generación.⁷

MÉTODOS DE SECUENCIACIÓN DEL GEN 16S rRNA

Dado que la microbiota contiene una mezcla de bacterias con material genómico diverso, se han desarrollado técnicas de secuenciación que han permitido secuenciaciones paralelas masivas o simultáneas de cada molécula contenida en una mezcla de DNA de una muestra de microbiota.

La mayoría de los actuales estudios de microbiota emplean un equipo como Illumina, MiSeq (de 250 o 300 lecturas de longitud base) o Illumina HiSeq (150-longitud base), que tiene un mayor rendimiento. Estas técnicas permiten la secuenciación de una o dos regiones hipervariables adyacentes del gen 16S rRNA y brindan información que permite determinar los tipos de bacterias presentes, así como sus frecuencias relativas (abundancia). Esta longitud de secuencia puede no ser efectiva para clasificar todas las especies bacterianas. Una nueva alternativa, que permite la secuenciación bacteriana de longitud completa del gen 16S rRNA, es por consenso circular de una molécula única en tiempo real, equipo de secuenciación de *Pacific Biosciences*, con la contraparte de que es una tecnología de alto costo.⁸

SECUENCIACIÓN METAGENOMA SHOTGUN (MICROBIOMA)

La secuenciación del gen 16S rRNA o sus segmentos es una técnica poderosa. Sin embargo, tiene el inconveniente de que la determinación de bacterias presentes en un espécimen se basa en la asociación de varias secuencias de la región del gen 16S rRNA estudiadas con taxones bacterianos particulares. Esta asociación

puede no ser perfecta, además de que es un método limitado al análisis de taxones para los que se incluyen secuencias informativas en las bases de datos de referencia de 16S rRNA; por otro lado, los errores durante la secuenciación pueden impedir la asignación precisa de especies, además de que es un método que proporciona información sólo sobre la composición taxonómica de los especímenes estudiados, pero no puede evaluar directamente las funciones biológicas de las comunidades microbianas que estos especímenes representan.

El *shotgun* implica la secuenciación de todo el material genómico presente en una muestra (referido como “microbioma” —un término usado para denotar el material genético colectivo de los microorganismos en un entorno particular, y “metagenoma”—, todo el material genético de origen microbiano o huésped contenido en un ambiente) sin el uso de ningún método de cultivo, en lugar de sólo el gen 16S rRNA. Estos métodos tienen la ventaja de que proporcionan información acerca de las capacidades metabólicas de la microbiota presente en una determinada muestra.

En esta técnica el DNA se extrae de todas las células en una comunidad microbiana. A partir de entonces, en lugar de apuntar a un *locus* genómico específico (p. ej., gen 16S rRNA) para la amplificación, se corta todo el DNA en pequeños fragmentos que son secuenciados de forma independiente usando una nueva generación de secuenciación para obtener información sobre la totalidad “microbioma” o “metagenoma”. Esto proporciona varios millones de secuencias de lecturas que pertenecen a varias ubicaciones en los genomas de las diversas bacterias, así como el DNA hospedero, presentes en la muestra inicial. Estas lecturas contienen secuencias del 16S taxonómicamente informativo de genes de rRNA para las bacterias contenidas en la muestra, así como las correspondientes a regiones codificantes para enzimas que cumplen funciones biológicas críticas y están contenidas en la comunidad bacteriana. Por tanto, estas secuencias metagenómicas brindan la oportunidad de explorar dos aspectos diferentes de la comunidad microbiana: cuáles bacterias contiene y cuáles no.⁵

TÉCNICAS NUEVAS

La metatranscriptómica es una herramienta similar a la metagenómica, excepto que se extrae el RNA en lugar del DNA. El análisis de DNA permite evaluar la capacidad funcional del material genómico contenido en las bacterias presentes en una comunidad microbiana particular, aunque no se puede estar seguro de que estos genes se están expresando o no. El estudio del RNA permite, en cambio, estudiar la expresión de varios genes en los genomas bacterianos, llevando a un paso más cerca de la caracterización funcional de la vida real del espécimen.

Por otro lado, es teóricamente posible lograr una mejor comprensión del potencial funcional de la microbiota en un determinado espécimen por estudio del perfil de proteínas contenidas en él, conocido como metaproteómica, o varios metabolitos resultantes de diversas vías metabólicas, conocidos como metabolómica. El uso de estas técnicas se encuentra actualmente en una etapa temprana, pero en un continuo desarrollo de herramientas para la medición de estas sustancias y el análisis de los datos generados, algo de lo cual se escuchará en los años venideros.^{9,10}

CONSIDERACIONES FINALES

Las técnicas aquí descritas no son exclusivas para el estudio del microbioma. Son técnicas generales que pueden servir para diversos campos de la biología y la medicina. Sin embargo, para comprender lo que dichas técnicas pueden informar acerca del microbioma hay que conocer los factores condicionantes que el estudio del microbioma impone. Dicho de otro modo, además de las limitaciones intrínsecas de cada técnica (que pueden ser solucionadas en el futuro por nuevas técnicas o mejoras de las existentes), es necesario conocer las limitaciones extrínsecas debidas al hecho que el microbioma sea un ecosistema.

En primer lugar, los ecosistemas manifiestan lo que se llama sucesión ecológica. Hay que pensar, por ejemplo, en una sección vertical del océano: las microalgas fotosintéticas proliferan cerca de la superficie y son la base de la cadena alimenticia. Sin embargo, a medida que se gana en profundidad la luz solar desaparece, por lo que la tipología de organismos cambia y la base de la cadena alimenticia pasa a ser la materia orgánica que cae de más arriba. Finalmente, cuando se llega al fondo marino se encuentran organismos de otro tipo, que se alimentan de la materia orgánica que cae de los niveles superiores, así como de microorganismos quimiosintéticos que crecen en los respiraderos hidrotermales submarinos. Si se tomaran muestras de DNA u otras moléculas orgánicas del fondo marino, éstas reflejarían mayormente la composición taxonómica y la actividad biológica del fondo marino. Sería una tarea tremendamente compleja la deducción de la composición o actividad correspondiente a niveles menos profundos del océano. Lo mismo sucede con el estudio del microbioma a partir de las muestras fecales. En el intestino la sucesión ecológica ocurre en dos direcciones: proximal vs. distal a lo largo del intestino, y perpendicularmente a él luminal vs. el interior de las criptas y el *mucus*.¹¹⁻¹⁴ Además, el tiempo de tránsito digestivo condiciona el tiempo disponible para que actúe la sucesión ecológica de un modo análogo a como cambiaría el ecosistema del fondo marino, dependiendo de la profundidad del océano. Por lo tanto, el tiempo de tránsito es otro poderoso

factor condicionante extrínseco que afecta los resultados de cualquier técnica que utilice muestras fecales.¹⁵ El único modo de superar esas limitaciones consiste en hacer un muestreo a lo largo del intestino, lo que implica procedimientos de biopsia complejos y molestos para el paciente.

En segundo lugar, los ecosistemas tienen lo que se denomina especies clave (*keystone species*).¹⁶ Si se visualiza un ecosistema como una red, las especies clave serían:

1. Los nodos que concentran el mayor número de conexiones.
2. Los nodos que proporcionan la base de la cadena alimenticia (cadena trófica).
3. Los nodos que ejercen acciones clave sobre el biotipo, que es el ambiente en el que se asienta el ecosistema (en nuestro caso, el huésped de la microbiota).

Es importante destacar que las especies clave no siempre son las más abundantes. Por ejemplo, en muchos ecosistemas macroscópicos los superdepredadores son especies clave, a pesar de ser escasos desde un punto de vista numérico. Algo parecido se está viendo en la microbiota humana, en la que algunas especies clave en cuanto a número de conexiones son de abundancia moderada.¹⁷ También las especies clave en la maduración del sistema inmunitario del huésped pueden ser de muy baja abundancia.¹⁸ Esta divergencia entre abundancia e impacto ecológico es relevante, porque a menudo afecta el sesgo cognitivo de considerar lo más abundante como lo más importante. Dicho de otro modo, no se debe caer en la tentación de limitar la interpretación de los análisis del microbioma a los grupos taxonómicos o moléculas más abundantes.

Finalmente, cabe recordar que cada una de las metodologías ómicas sólo proporciona resultados en una dimensión: composición taxonómica (genómica), expresión génica (transcriptómica), actividad enzimática (metabolómica), etc. Dicho de otro modo, no se puede deducir que el microbioma intestinal no haya cambiado a partir del hecho de que no se observen cambios composicionales al analizar el gen 16S en una muestra fecal: *a priori* podría haber cambios composicionales en la microbiota del íleon o bien cambios metabolómicos en el colon ascendente, sin que se llegara a notar un cambio composicional a nivel de especie en las heces. Por ello la combinación de múltiples tecnologías ómicas y el uso ocasional de biopsias cuando sea posible serán las claves para consolidar el conocimiento del microbioma humano.

REFERENCIAS

1. **Benjamini Y, Hochberg Y:** Controlling the false discovery rate: a practical and powerful

- approach to multiple testing on JSTOR. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995;57(1): 289-300.
2. **Kuczynski J, Liu Z, Lozupone C, McDonald D, Fierer N et al.:** Microbial community resemblance methods differ in their ability to detect biologically relevant patterns. *Nat Methods* 2010;7(10):813-819.
 3. **Astó E, Méndez I, Rodríguez PM, Cuñé J, Espadaler J et al.:** Effect of the degree of polymerization of fructans on *ex vivo* fermented human gut microbiome. *Nutrients* 2019;11(6).
 4. **Quinn TP, Erb I, Richardson MF, Crowley TM:** Understanding sequencing data as compositions: an outlook and review. *Bioinformatics* 2018;34(16):2870.
 5. **Sarangi AN, Goel A, Aggarwal R:** Methods for studying gut microbiota: a primer for physicians. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:62-73.
 6. **Bouchet V, Huot H, Goldstein R:** Molecular genetic basis of ribotyping. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:262-273.
 7. **Inglis GD, Thomas MC, Thomas DK, Kalmokoff ML, Brooks SP et al.:** Molecular methods to measure intestinal bacteria: a review. *J AOAC Int* 2012;95:5-23.
 8. Human Microbiome Project C: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-214.
 9. **Bashiardes S, Zilberman SG, Elinav E:** Use of metatranscriptomics in microbiome research. *Bioinform Biol Insights*. 2016;10:19-25.
 10. **Kolmeder CA, de Vos WM:** Metaproteomics of our microbiome-developing insight in function and activity in man and model systems. *J Proteomics* 2014;97:3-16.
 11. **Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK:** Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2015;14(1):20-32.
 12. **Duncan K, Carey EK, Vaishnava S:** Spatial analysis of gut microbiome reveals a distinct ecological niche associated with the mucus layer. *Gut Microbes* 2021;13(1).
 13. **James KR, Gomes T, Elmentaite R, Kumar N, Gulliver EL et al.:** Distinct microbial and immune niches of the human colon. *Nat Immunol* 2020;21(3):343-353.
 14. **Nava GM, Stappenbeck TS:** Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes* 2011;2(2):99-104.
 15. **Falony G, Vieira SS, Raes J:** Richness and ecosystem development across faecal snapshots of the gut microbiota. *Nat Microbiol* 2018;3(5):526-528.
 16. **Paine RT:** Food web complexity and species diversity. *Am Nat* 1966;100(910):65-75.
 17. **Fisher CK, Mehta P:** Identifying keystone species in the human gut microbiome from metagenomic timeseries using sparse linear regression. *PLoS ONE* 2014;9(7):102451.
 18. **Han G, Luong H, Vaishnava S:** Low abundance members of the gut microbiome exhibit high immunogenicity. *Gut Microbes* 2022;14(1).

Funciones de la microbiota

Erick Manuel Toro Monjaraz

INTRODUCCIÓN

La microbiota gastrointestinal ha cobrado mucha importancia en los últimos años, particularmente la función que ejerce en el ser humano, lo cual puede tener consecuencias al producir pérdida de la homeostasis y con ello enfermedad en el hospedero.

Así, las funciones de la microbiota gastrointestinal se pueden dividir en tres:¹

1. Metabólicas.
2. Inmunitarias.
3. Neurológicas.

FUNCIONES METABÓLICAS

Las funciones metabólicas se pueden subdividir en digestión de fibras, proteínas, lípidos, sales biliares, polifenoles y colina, lo cual dará lugar a la producción de metabolitos que tendrán efectos no sólo a nivel metabólico, sino inmunitario y neurológico.

Digestión de fibras

El tracto digestivo de un adulto digiere y absorbe alrededor de 85% de los carbohidratos que ingiere; sin embargo, existe el subgrupo de carbohidratos de las fi-

bras, los cuales no pueden ser digeridos y pasan de forma intacta al colon. En esta última parte del intestino interviene la microbiota gastrointestinal para poder digerirlos y permitir que tengan una función específica en el ser humano. La microbiota contiene enzimas que permiten la digestión de estas fibras; estas enzimas pertenecen al grupo de las glucosidasas, entre las que se encuentran las hidrolasas, las glucosiltransferasas, las liasas de polisacáridos y las carbohidrato-esterasas; en conjunto se han identificado más de 300 enzimas que ayudan a la digestión de estos carbohidratos. Como producto de esta fermentación se producen diferentes compuestos orgánicos, como los ácidos grasos de cadena corta, que tienen funciones no sólo en los colonocitos, sino a nivel sistémico.²

Digestión de las proteínas

Si bien la mayor cantidad de proteínas ingeridas por el ser humano son digeridas y absorbidas en forma de aminoácidos y péptidos, un porcentaje es digerido por la microbiota gastrointestinal. Se han identificado proteasas que se encuentran en diferentes especies bacterianas, como *Clostridioides* spp., *Bacteroides* spp. y *Lactobacillus* spp., entre otras, las cuales tienen la función de producir ciertos metabolitos, como serotonina, histamina y norepinefrina, que tienen funciones sobre todo en el llamado eje cerebro-intestino.³

Digestión de lípidos

De la misma forma que las fibras y las proteínas, un porcentaje de los lípidos son digeridos por la microbiota gastrointestinal. Cuando se ingiere una gran cantidad de lípidos en la dieta se modifica el tipo de microbiota, teniendo como consecuencia un aumento de la producción de sales biliares y una disminución de la producción de ácidos grasos de cadena corta, que conlleva un incremento de la inflamación intestinal y, en consecuencia, en ciertas poblaciones un incremento del cáncer de colon.⁴

Sales biliares

La mayoría de las sales biliares son absorbidas en el íleon distal; sin embargo, un pequeño porcentaje son reabsorbidas en el colon. La microbiota colónica ayuda a su desconjugación, produciendo ácido desoxicólico, litocólico y ursodesoxicólico. La alteración en la absorción y la conjugación de sales biliares ocasiona diarrea e incremento de las enfermedades crónicas.⁵

FUNCIÓN PROTECTORA E INMUNITARIA

Una de las funciones más estudiadas de la microbiota es su efecto en la barrera intestinal y en el sistema inmunitario gastrointestinal y sistémico.

La barrera intestinal está conformada por la capa de moco, los enterocitos, las uniones apretadas y los sistemas inmunitario, endocrino y entérico.

El moco es secretado por las células caliciformes, y algunas especies de bacterias lo utilizan como fuente de energía. Existen algunas bacterias, como *Bacteroides thetaiotaomicron*, que activan las células caliciformes para producir mucina.

La microbiota intestinal se ha asociado al incremento de inmunoglobulina A secretora; sin embargo, también la propia inmunoglobulina A regula la microbiota comensal y los patógenos.⁶

Respuesta tolerogénica

La microbiota gastrointestinal es reconocida por los receptores tipo *toll*, lo cuales se expresan en los enterocitos y en las células dendríticas, que interactúan con los linfocitos T reguladores, que a su vez estimulan a las células plasmáticas para producir inmunoglobulina A, además de interleucina 10 y factor de crecimiento transformante beta, que son las citocinas involucradas en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal.

La microbiota gastrointestinal, como se mencionó, produce ácidos grasos de cadena corta; uno de los más estudiados es el butirato, que se ha asociado al incremento de los linfocitos T reguladores, induciendo también interleucina 10 y factor de crecimiento transformante beta.

Otro aspecto importante de las funciones de la microbiota intestinal consiste en inducir la producción de poliaminas, como la putrescina, la espermidina y la espermina. Estas poliaminas disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias, además de que están involucradas en la maduración de los enterocitos.

La microbiota intestinal también se ha asociado al aumento de la síntesis de las proteínas encargadas de mantener la integridad de la barrera intestinal y las uniones apretadas.^{7,8}

FUNCIONES NEUROLÓGICAS

La microbiota intestinal puede modular la homeostasis y la conducta a través de la comunicación química con el sistema nervioso central, lo que incluye señales

directas e indirectas; a esta interacción se la ha denominado eje cerebro-intestino, el cual ha retomado una gran importancia recientemente, en gran parte por los metabolitos producidos por la microbiota intestinal.

Conforme se ha avanzado en el conocimiento de esta área se ha demostrado la gran importancia de la microbiota en enfermedades como la depresión y la ansiedad, además de enfermedades clásicamente consideradas de origen exclusivamente gastrointestinal, como el síndrome de intestino irritable, la dispepsia funcional, etc.

Es importante mencionar que el nervio vago es la principal vía de comunicación entre el cerebro y el intestino; sin embargo, son muy importantes en esta comunicación el sistema nervioso entérico y los sistemas inmunitario y endocrino. En el intestino la microbiota produce sustancias, como ácido γ -aminobutírico, noradrenalina, dopamina, aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta. Más de 90% de la serotonina y 50% de la dopamina provienen de la microbiota intestinal.

Se han identificado diferentes bacterias asociadas al incremento de diferentes neurotransmisores; a continuación se mencionan algunos ejemplos:

- ***Lactobacillus reuteri***: aumenta la oxitocina, que regula la plasticidad cerebral
- ***Lactobacillus rhamnosus***: eleva los niveles de ácido γ -aminobutírico, que disminuye la respuesta al estrés y la ansiedad.
- ***Bifidobacterium longum* NCC3001**: incrementa el factor neurotrófico derivado del cerebro, lo que disminuye la ansiedad y la depresión.
- ***Bacteroides fragilis***: disminuye el 4-etilfenilsulfato, la ansiedad y las conductas repetitivas, y aumenta la comunicación.
- **Bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta**: disminuyen la respuesta al estrés y la conducta de depresión y ansiedad.⁹

CONCLUSIONES

La microbiota intestinal, a través de los metabolitos que produce tras la digestión de los componentes de la dieta y también mediante mecanismos directos, interviene en funciones específicas a niveles gastrointestinal, metabólico, inmunitario y neurológico, por lo que es importante tener en cuenta dichas funciones en diferentes enfermedades que tienen efecto no sólo en el tracto gastrointestinal, sino a nivel sistémico.

REFERENCIAS

1. **Adak A, Khan MR**: An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life*

- Sci* 2019;76(3):473-493.
2. **Anderson JW, Baird P, Davis RH Jr, Ferreri S, Knudtson M et al.:** Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 2009;67(4):188-205.
 3. **Portune KJ, Beaumont M, Dávila AM, Tome D, Blachier F et al.:** Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: the two sides of the coin. *Trends Food Sci Technol* 2005;57:213-232.
 4. **Murphy EA, Velázquez KT, Herbert KM:** Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(5):515-520.
 5. **Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F:** Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab* 2016;24(1):41-50.
 6. **Akeuchi T, Ohno H:** Reciprocal regulation of IgA and the gut microbiota: a key mutualism in the intestine. *Int Immunol* 2021;33(12):781-786.
 7. **Allam NB, Castonguay PS, Veilleux A:** Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6402.
 8. **Tanoue T, Atarashi K, Honda K:** Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2016;16(5):295-309.
 9. **Morais LH, Schreiber HL IV, Mazmanian SK:** The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(4):241-255.

Desarrollo de la microbiota en la infancia

Éricka Montijo Barrios, Mariana Roldán Montijo

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la microbiota intestinal es un proceso dinámico durante los primeros años de vida. El ser humano nace prácticamente libre de gérmenes, aunque poco tiempo después de nacer es colonizado por microorganismos provenientes de la madre y del medio que lo rodea. Todos los epitelios del cuerpo adquieren su propia microbiota, cada una con diferentes características, siendo la intestinal la más grande y más diversa.¹

La colonización adecuada y temprana es básica para el mantenimiento de un estado de salud adecuado, ya que forma parte de la maduración inmunitaria y metabólica, entre otras funciones.¹

¿QUÉ ES LA MICROBIOTA MADURA?

En primer lugar, se sabe que la microbiota es una comunidad compleja de microorganismos y especies que habitan en diferentes partes del cuerpo humano. Los microorganismos incluyen bacterias, virus y algunas eucariotas.¹

No existe una definición clara de “microbiota madura”; sin embargo, hay características clave que la mayoría de las microbiotas adultas saludables comparten.^{1,2}

Entre las más importantes se encuentran las siguientes:

- 1. Composición de la microbiota:** microbiota sana en la que hay un predominio de *Firmicutes* (*Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* y *Rikenellaceae*) y *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae* y *Coriobacteriaceae*).^{1,2}
- 2. Riqueza y diversidad:** existencia de diferentes tipos de microorganismos. Por ejemplo, la composición microbiana varía a lo largo del tracto digestivo. En el estómago y el tracto digestivo pequeño hay relativamente pocas especies de bacterias. Sin embargo, el colon contiene un ecosistema microbiano densamente poblado, con hasta 10^{12} células por cada gramo de sustancia intestinal.^{1,2}
- 3. Uniformidad y estabilidad:** equilibrio entre el número de cada tipo de microorganismo y la capacidad de resistir cambios en un entorno de estrés ecológico, logrando volver a un estado de equilibrio. Por ejemplo, el uso de antibióticos y el tabaquismo, entre otros.^{1,2}

MADURACIÓN DE LA MICROBIOTA

Como se mencionó, la colonización de las diferentes microbiotas en el cuerpo humano se inicia a partir del nacimiento. Una de las más estudiadas es la microbiota intestinal.³

La adquisición de diferentes microorganismos por parte del intestino es un proceso dinámico que se estabiliza durante la infancia. Existen condiciones perinatales y de la primera infancia que permiten el correcto desarrollo y la maduración de la microbiota³ (figura 4-1).

Actualmente se sabe que el útero no es un sitio estéril, sino que contiene bacterias maternas que viajan a través del sistema circulatorio hasta llegar a la placenta y el saco amniótico.³

La hipótesis de la colonización *in utero* propone que cierta parte de la microbiota intestinal se adquiere antes del nacimiento, a través del contacto con la microbiota placentaria, que se cree que proviene del intestino materno o de la microbiota oral.^{3,4}

Se sabe que el tipo de nacimiento, la alimentación con leche materna vs. fórmula infantil y el uso de antibióticos y otros medicamentos, así como diferentes características del hospedero, contribuyen en gran medida al desarrollo de la microbiota.⁴ No se conoce exactamente la importancia de cada uno de estos factores; sin embargo, se ha visto que influyen de manera importante.

Forma de nacimiento

Un bebé nacido por vía vaginal tiene una colonización representativa del tracto vaginal de la madre, incluidos *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia* spp. Los be-

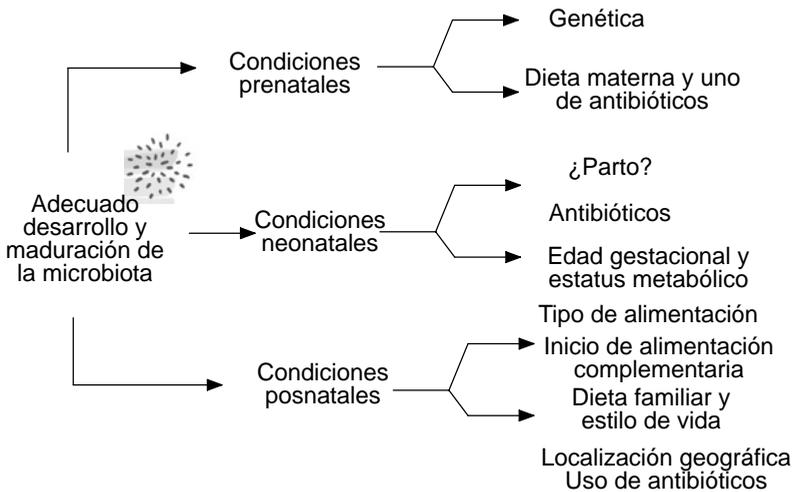


Figura 4-1. Condiciones para el desarrollo de la microbiota.

bés nacidos por cesárea pierden contacto con los microorganismos del canal vaginal de la madre, por lo que tienen una colonización más consistente con la piel materna y microbios orales, como *Enterobacter hormaechei*/*Enterobacter cancerogenus*, *Haemophilus parainfluenzae*/*Haemophilus aegyptius*/*Haemophilus aegyptius gripe*/*Haemophilus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*/*Staphylococcus lugdunensis*/*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus australis* y *Veillonella dispar*/*Veillonella parvula*, con una cantidad menor de *Bacteroides*. También se sabe que los niños nacidos por cesárea tienen una microbiota menos estable, con una abundancia de géneros como *Klebsiella* y *Enterococcus*, lo cual se ha asociado a más infecciones respiratorias en el primer año de vida.⁴

Leche materna vs. fórmula infantil

En la microbiota de los niños alimentados al seno materno predomina la existencia de *Lactobacillus*, *Staphylococcus* y *Bifidobacterium*, pero en los niños alimentados con fórmula infantil hay un predominio de *Roseburia*, *Clostridioides* y *Anaerostipes*.⁴

Alimentación complementaria

La introducción de alimentos sólidos lleva a una nueva fase del desarrollo de la microbiota, caracterizado por un gran incremento del número de bacterias, evo-

lucionando hacia la microbiota adulta. Este periodo se ha asociado con una expansión de 10 a 100 veces de *Clostridia* y *Bacteroidia*.⁵

Se debe saber que la perturbación de la microbiota antes del inicio de alimentos complementarios puede conllevar una alteración del sistema inmunitario y, en consecuencia, una desregulación inmunitaria en los años siguientes.⁵

En un estudio que investigó la composición de la microbiota fecal en los lactantes cuatro semanas después de la introducción del primer alimento sólido se encontró una disminución significativa de *Bifidobacteria*, *Enterobacteria* y *Clostridioides difficile*, con un incremento de otras especies como *Bacteroides*, *Clostridioides coccoides* y *Clostridioides leptum*, lo cual se asemeja más a la microbiota del adulto.⁵

La introducción temprana de sólidos en la dieta de los lactantes acelera la diversidad de la microbiota y promueve una trayectoria diferente de maduración, incrementando la abundancia de *Prevotella*, *Escherichia* y *Shigella*. Especialmente si estos alimentos son considerados alergénicos, pues se ha visto que este tipo de alimentos promueven la diversificación, creando comunidades ricas en *Bacteroides*.⁶

La manipulación de la microbiota intestinal en los primeros años de vida, en particular en los que nacieron por cesárea o con riesgo de alergia, debe ser estudiada más a fondo.⁶

IMPORTANCIA DE ADQUIRIR UNA MICROBIOTA SANA

Después de saber todo esto seguramente surgiría la pregunta: ¿por qué se desearía tener una microbiota similar a la del adulto de forma temprana?

Es indispensable, ya que el establecimiento de una microbiota temprana y con diversas comunidades provee un estímulo antigénico masivo que es necesario para la adecuada maduración y el entrenamiento del intestino, el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo. Este estímulo también afecta la maduración de los órganos distales. Además, la estrecha relación de la microbiota intestinal con el epitelio intestinal induce la diferenciación celular y mejora las uniones estrechas.⁷

Por otro lado, ya se han observado consecuencias serias ligadas a la ausencia de cualquier interacción microbiota-huésped. El estímulo del microbioma puede inducir más tarde en la vida respuesta inflamatoria relacionada con enfermedades autoinmunitarias, especialmente enfermedad inflamatoria intestinal, asma, cáncer y desórdenes metabólicos (resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico) principalmente.^{7,8} Por ejemplo, en los estudios obser-

vacionales acerca de la obesidad se ha demostrado menos diversidad de bacterias, con más *Fusobacterium*, *Lactobacillus reuteri*, *Bacteroides fragilis* y *Staphylococcus aureus*, y una reducción de *Methanobrevibacter*, *Lactobacillus plantarum*, *Akkermansia muciniphila* y *Bifidobacterium animalis*, en comparación con la ausencia de obesidad.^{8,9}

En la era moderna queda claro que todo este material genético y bioquímico de los microbios colonizando el intestino determinará las actividades metabólicas que ocurren en él, con un impacto directo en el desarrollo y las funciones metabólica, inmunitaria y nerviosa.

CONCLUSIONES

El desarrollo del intestino está controlado y modulado por diferentes mecanismos que interactúan, como el tipo de parto, la lactancia vs. fórmula láctea y la alimentación complementaria, entre otros.

Los factores de riesgo más conocidos para el desarrollo diferencial de la microbiota infantil, además de los mencionados, son los antibióticos y el nacimiento prematuro.

La microbiota intestinal puede afectar positiva y negativamente la salud del huésped a lo largo de la vida, por lo que los primeros años de vida del ser humano, se consideran una ventana de oportunidad para lograr una microbiota estable y equilibrada.

REFERENCIAS

1. **McBurney MI, Davis C, Fraser CM, Schneeman BO, Huttenhower C et al.**: Establishing what constitutes a healthy human gut microbiome: state of the science, regulatory considerations, and future directions. *J Nutr* 2019;149(11):1882-1895.
2. **Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB et al.**: Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12(5):611-622.
3. **Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJJ**: The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria *in utero*? *Pediatr Obes* 2017;12(1):3-17.
4. **Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva DP, Nilsson S, Tremaroli V et al.**: Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe* 2021;29(5):765-776.
5. **Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S et al.**: Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from European centres. *Microbiology* 2011;157(5):1385-1392.
6. **Marrs T, Jo JH, Perkin MR, Rivett DW, Witney AA et al.**: Gut microbiota development during infancy: impact of introducing allergenic foods. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147

(2):613–621.

7. **Ximénez C, Torres J:** Development of microbiota in infants and its role in maturation of gut mucosa and immune system. *Arch Med Res* 2017;48(8):666–680.
8. **Michels N, Zouiouich S, Vanderbauwhede B, Vanacker J, Indave RBI et al.:** Human microbiome and metabolic health: an overview of systematic reviews. *Obes Rev* 2022;23(4): e13409.
9. **Cox TO, Lundgren P, Nath K, Thaiss CA:** Metabolic control by the microbiome. *Genome Med* 2022;14(1):80.

Eje cerebro-intestino-microbiota

Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Isaac Bartnicki Navarrete

INTRODUCCIÓN

El eje cerebro-intestino-microbiota es un sistema de comunicación bidireccional que permite que los microorganismos del intestino estén en contacto con el cerebro y el cerebro con la microbiota intestinal.¹ La primera evidencia de la existencia de este eje de comunicación surgió en el área de la hepatología. El desarrollo de encefalopatía hepática en el paciente con cirrosis ocurre por la presencia de una sobrepoblación bacteriana o una microbiota anormal, alteraciones de la permeabilidad intestinal, estado proinflamatorio y la aparición en la circulación sistémica de moléculas neuroactivas generadas por el metabolismo bacteriano, como el amonio. La mejoría de la encefalopatía con el uso de antibióticos o mediante la acidificación del pH colónico con disacáridos no absorbibles es otra evidencia que apoya el papel de la microbiota intestinal y el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC).² Actualmente existe una intensa investigación acerca de los mecanismos por los cuales las bacterias se comunican con el cerebro, pero aún no están plenamente aclarados. Las vías de transmisión neurales, endocrinas, inmunitarias y metabólicas han sido implicadas en la transmisión de señales en el eje cerebro-intestino-microbiota (ECIM). Hoy se sabe que la mayor diversidad de la composición de la microbiota es esencial para la salud y para el desarrollo y el funcionamiento correctos de varios sistemas, particularmente del SNC. La disbiosis o composición alterada de la microbiota, especialmente en los extremos de la vida, tiene un profundo impacto en la función cerebral. En este capítulo se presentan las evidencias recientes tanto en los animales como en el

ser humano de la interacción cerebro-intestino-microbiota y su impacto en la salud y la enfermedad.³

¿CÓMO SE ESTUDIA EL EJE CEREBRO-INTestino-MICROBIOTA?

Existen diversos modelos experimentales en animales y en seres humanos que han permitido identificar los mecanismos de transmisión de señales entre el cerebro y la microbiota intestinal, e incluyen:

1. Estudios en ratones libres de gérmenes (RLG). El modelo de ratones creados en un ambiente gnotobiótico o en ausencia de microorganismos es el más utilizado.
2. Estudios en animales colonizados con gérmenes específicos o con microbiota convencional. El papel de microorganismos específicos en el neurodesarrollo y la función cerebral se estudia permitiendo la colonización intestinal por parte de bacterias específicas.⁴
3. Trasplante de microbiota fecal de seres humanos a RLG y de ratones colonizados con microbiota de diversos fenotipos de personas enfermas a RLG. En este modelo la microbiota de personas enfermas con diversos fenotipos de entidades patológicas (p. ej., enfermedad de Parkinson, autismo, síndrome de intestino irritable, etc.) es trasplantada a RLG para conocer su impacto en el funcionamiento del SNC. Asimismo, la microbiota de estos ratones colonizados es trasplantada a otros RLG para observar la reproductibilidad de la transmisión de la enfermedad a través de microorganismos intestinales.
4. Uso de probióticos y antibióticos. El impacto de los probióticos y los antibióticos sobre la microbiota intestinal y la función cerebral es otro de los modelos que han permitido identificar los mecanismos de señalización entre los microorganismos y el SNC.⁵

EVIDENCIAS DEL PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL NEURODESARROLLO Y LAS FUNCIONES CEREBRALES

Estudios en animales

Los resultados de los experimentos en animales acerca del papel de la microbiota en la función cerebral han mostrado los siguientes hallazgos:

- Los RLG tienen una conducta social anormal.
- Los RLG tienen una respuesta exagerada al estrés.
- Los RLG tienen cambios en múltiples receptores y neurotransmisores en diferentes regiones cerebrales.
- Los RLG exhiben una neurogénesis y cambios estructurales y funcionales deficientes en la amígdala cerebral.
- Los RLG muestran hipermielinización cortical prefrontal.
- La función alterada de la microglía de los RLG puede ser mejorada con tratamiento oral con ácidos grasos de cadena corta, los cuales son productos metabólicos de la microbiota normal del intestino.
- La administración de probióticos mejora las conductas de los ratones en los modelos animales de ansiedad y depresión.⁶

Estudios en seres humanos

Existen múltiples evidencias que muestran el papel de la microbiota en los trastornos neuropsiquiátricos, las cuales incluyen asociaciones epidemiológicas entre los factores que afectan la microbiota intestinal y la presencia de disbiosis con los trastornos neuropsiquiátricos o la mejoría de dichos trastornos con la manipulación de la microbiota mediante modificación de la dieta y el uso de probióticos, antibióticos y trasplante de microbiota fecal.⁷ Algunos de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a disbiosis incluyen autismo, esquizofrenia, trastornos por déficit de atención, depresión, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple. De ellos la enfermedad de Parkinson (EP) es una de las más estudiadas.

Diversos estudios de casos y controles han mostrado que los pacientes con EP inician su padecimiento con una mayor prevalencia de estreñimiento e hiposmia que los pacientes control. Asimismo, se ha observado que los pacientes con vagotomía tienen una menor frecuencia de EP que los que no fueron sometidos a ella. Además, se ha observado el depósito de inclusiones de alfa-sinucleína en el núcleo motor dorsal del vago y en las neuronas de los plexos entéricos de pacientes con EP. Por ello la hipótesis de Braak de la EP propone que este trastorno se inicia por una alteración en la microbiota intestinal que produce una respuesta inmunitaria alterada iniciada tal vez por virus o tóxicos, y el subsecuente depósito de alfa-sinucleína (cuerpos de Lewy) en las neuronas del sistema nervioso entérico, el nervio vago, el bulbo olfatorio, la médula oblongada y finalmente el complejo *coeruleus/subcoeruleus*, la sustancia *nigra* y el subnúcleo central de la amígdala, la corteza prefrontal y las áreas somatosensoriales.⁸

La acumulación de alfa-sinucleína en los núcleos cerebrales se correlaciona con un déficit de dopamina, responsable de las alteraciones motoras de la EP.⁹

A la agregación de alfa-sinucleína se le han atribuido propiedades priónicas. Un prión es una proteína con características especiales capaz de cambiar la estructura de otras proteínas, haciendo posible la propagación de células enfermas a células sanas, como se describió en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o el mal de las vacas locas.

La hipótesis de Braak y esta teoría priónica aún están en espera de ser confirmadas.

¿CÓMO SE COMUNICAN LAS BACTERIAS CON EL CEREBRO?

Hay múltiples mecanismos que han sido implicados para explicar la interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro. Los principales son los siguientes:

1. **Neuroanatomía.** Las bacterias se pueden comunicar a través del nervio vago. Hoy se sabe que 90% de las fibras vagales son aferentes o sensitivas y 10% eferentes o motoras. Los estímulos aferentes vagales provenientes del intestino influyen en el apetito, la sensación de saciedad, la inflamación y el metabolismo energético.
2. **Endocrina.** Las hormonas producidas por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenales ejercen funciones reguladoras de las bacterias intestinales, principalmente mediante el factor liberador de corticotropina y cortisol.
3. **Inmunitaria.** La microbiota intestinal mediante antígenos bacterianos o virales puede estimular la cascada inflamatoria por la vía de los lipopolisacáridos, los receptores tipo *toll* y el factor nuclear kappa B que favorece la producción de citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias. Las citocinas participan en los procesos de neuroinflamación en el SNC.
4. **Metabólica.** Diversos microorganismos intestinales producen metabolitos con efectos diferentes en el sistema nervioso central. Algunos ejemplos son:
 - a. Lactobacilos y bifidobacterias: producen ácido γ -aminobutírico, que es un neurotransmisor inhibitorio.
 - b. *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Lactobacillus*: producen serotonina, un neurotransmisor con múltiples efectos en el SNC.
 - c. *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridioides*, *Roseburia* y *Prevotella*: producen ácidos grasos de cadena corta que regulan la función de las células endoteliales y promueven la síntesis y la secreción de neurotransmisores.¹

EL EJE CEREBRO-INTestino-MICROBIOTA EN EL SÍNDROME DE INTestino IRRITABLE

El cerebro está interconectado con el intestino a través de fibras eferentes vagales, fibras simpáticas y parasimpáticas sacras que interactúan con las neuronas del sistema nervioso entérico y con fibras aferentes vagales y espinales que hacen relevo en los núcleos cerebrales y en la corteza parietal ascendente. Estas conexiones neurales bidireccionales y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenales regulan la motilidad del tubo digestivo, las secreciones y la permeabilidad intestinal, así como la función inmunitaria y la composición de la microbiota. En el síndrome de intestino irritable existe una alteración de estas funciones reguladas por el ECIM.¹⁰ Los mecanismos desencadenantes de las anomalías en el ECIM incluyen factores mediados de manera central, como eventos adversos en la edad temprana, abuso físico o sexual, estrés agudo o crónico, ansiedad y depresión, o factores periféricos, como infección intestinal, disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano, alteraciones de los ácidos biliares intraluminales, serotonina, ácidos grasos de cadena corta, etc.¹¹

Las imágenes del cerebro obtenidas con diversas técnicas han identificado que los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII), en comparación con los sujetos sanos, tienen alteraciones en los circuitos cerebrales, como el circuito sensorimotor, el de las funciones ejecutivas, el del despertar emocional y el autonómico.

En diversos estudios transversales estas alteraciones cerebrales se han correlacionado en forma moderada con las manifestaciones clínicas del SII.

Diversas líneas de evidencia han mostrado el papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología del SII, e incluyen:

1. Desarrollo de SII después de gastroenteritis infecciosa. Diversos estudios han mostrado que el antecedente de gastroenteritis infecciosa tiene un riesgo siete veces mayor de desarrollo de SII. Los pacientes con SII posinfeccioso tienen una microbiota intestinal diferente de la de los voluntarios sanos y los pacientes con SII sin antecedente de gastroenteritis.¹²
2. Síndrome de sobrepoblación bacteriana. Los pacientes con SII tienen una mayor prevalencia de este síndrome con base en el diagnóstico y en las pruebas de aliento con lactulosa. La limitación de estos estudios es la falta de una regla de oro para el diagnóstico de esta afección.
3. La composición de la microbiota intestinal de los pacientes con SII es diferente de la de los sujetos sanos. Los estudios en muestras fecales o en biopsias de colon han demostrado disbiosis en los pacientes con SII; sin embargo, no existe una consistencia para definir cuáles son los microorganismos aumentados o disminuidos en estos pacientes.

4. Los pacientes con SII responden a terapias que tienen un impacto en la microbiota intestinal, como la respuesta a los antibióticos no absorbibles, como rifaximina, o a los prebióticos, los probióticos y las manipulaciones de la dieta, como ocurre con las dietas bajas en carbohidratos fermentables (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables).¹³

El papel de la microbiota y su interacción con el eje cerebro-intestino quedó demostrado en un estudio reciente, en el cual un grupo de pacientes con SII fue aleatorizado a recibir un probiótico (*Bifidobacterium longum* NCC3001) o placebo durante seis semanas. Se evaluaron los síntomas y las escalas de ansiedad y depresión, así como la activación de la amígdala por resonancia magnética funcional. Los resultados mostraron que el probiótico mejoró las escalas de ansiedad y depresión, en comparación con el placebo, y que dicha mejoría se correlacionó con una disminución de la activación de la amígdala.¹⁴

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Diversas modalidades terapéuticas han sido ensayadas para corregir o modificar las alteraciones del ECIM:

1. **Terapias psicológicas:** las modalidades de terapia cognitivo-conductual, hipnosis, *mindfulness*, terapia psicodinámica, terapias de aceptación y compromiso son algunas de las terapias psicológicas que han sido útiles en el manejo de los síntomas y la comorbilidad psiquiátrica en los pacientes con SII. Además de mejorar los trastornos psicológicos asociados al SII, como ansiedad y depresión, también controlan los síntomas digestivos, como el dolor y el malestar abdominal.
2. **Neuromoduladores y antidepressivos:** el uso de agentes antidepressivos, como los inhibidores de la recaptura de serotonina y los tricíclicos, así como la pregabalina, han mostrado una mejoría global y del dolor abdominal en el SII. El mecanismo por el cual actúan estos agentes es la desensibilización central o periférica. Además, estos agentes pueden mejorar las alteraciones en las evacuaciones, debido a su efecto sobre receptores específicos. Así, los tricíclicos mejoran la diarrea por sus efectos anticolinérgicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina mejoran el estreñimiento por sus efectos sobre la serotonina.
3. La manipulación de la microbiota intestinal a través de la dieta, los probióticos y los antibióticos, también mejora los síntomas de los pacientes con SII. La dieta baja en carbohidratos fermentables reduce el dolor y la distensión

abdominal, y mejora el meteorismo y la diarrea. Algunas cepas probióticas son útiles en el control del dolor y la distensión abdominal. Además, otros probióticos pueden mejorar la depresión y la ansiedad asociadas al SII. Los antibióticos no absorbibles, como la rifaximina, son mejores que el placebo para el alivio de los síntomas globales, el dolor abdominal y la distensión en los pacientes con SII sin estreñimiento.¹⁵

CONCLUSIONES

Existen evidencias contundentes de la interacción bidireccional entre el cerebro, el intestino y la microbiota intestinal. La microbiota intestinal se comunica con el cerebro por mecanismos neurales, endocrinos e inmunitarios, y productos metabólicos. En el síndrome de intestino irritable existen alteraciones funcionales y estructurales en el eje cerebro-intestino-microbiota. En el SII existe una desregulación de la interacción del ECIM que explica la compleja fisiopatología de este trastorno digestivo. Las terapias psicológicas, los agentes neuromoduladores y la manipulación de la microbiota intestinal son algunas de las modalidades terapéuticas usadas en el manejo del SII y las alteraciones del ECIM.

REFERENCIAS

1. **Dinan TG, Cryan JF:** The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2017;46:77-89.
2. **Mancini A, Amodio P, Campagna F, Tuohy KM:** Gut:liver:brain axis?: the microbial challenge in the hepatic encephalopathy. *Food Funct* 2018;9(1).
3. **Cerdo T, Ruiz A, Suárez A, Campoy C:** Probiotic, prebiotic, and brain development. *Nutrients* 2017;9(1247):1-19.
4. **Kim N, Yun M, Oh YJ, Choi H:** Mind-altering with the gut?: modulation of the gut-brain axis with probiotics. *J Microbiol* 2018;56(3):172-182.
5. **Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E et al.:** Gut microbiota's effect on mental health?: the gut-brain axis. *Clin Pract* 2017;7(987).
6. **Cenit MC, Sanz Y, Codoñer FP:** Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol* 2017;23(30):5486-5498.
7. **Foster JA, Rinaman L, Cryan JF:** Neurobiology of stress: stress & the gut-brain axis?: regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017;7:124-136.
8. **Nair AT, Ramachandran V, Joghee NM, Antony S, Ramalingam G:** Gut microbiota dysfunction as reliable non-invasive early diagnostic biomarkers in the pathophysiology of Parkinson's disease: a critical review. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24(1):30-42.
9. **Quigley EMM:** Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(94).
10. **Chang L, di Lorenzo C, Farrugia G et al.:** Functional bowel disorders?: a roadmap to guide the next generation of research. *Gastroenterology* 2018;154(3):723-735.

11. **Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P et al.:** Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;12(10):592-605.
12. **Lee YY, Annamalai C, Rao SSC:** Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(56).
13. **Enck P, Aziz Q, Barbara G et al.:** Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2.
14. **Ghoshal UC:** Gut microbiota-brain axis modulation by a healthier microbiological micro-environment?: facts and fictions. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24(1):4-6.
15. **Ohman L SM:** Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15(5):323.

Impacto de la dieta en la microbiota intestinal

Sophía E. Martínez Vázquez

INTRODUCCIÓN

Diversos grupos de investigación del mundo han concluido que la dieta es el elemento clave y más relevante para realizar cambios en la microbiota intestinal; sin embargo, la confirmación de tal suposición no ha sido completamente demostrada a partir de diversos estudios publicados. Pocos estudios han realizado una estratificación o individualización de la dieta con base en patrones de microbiota. En este capítulo se revisan los descritos de acuerdo con la evidencia científica derivada de ensayos clínicos y estudios experimentales que emplearon diversos tipos de dietas. Se sabe que hay factores que determinan la microbiota, como la edad, la genética, el sexo, los hábitos dietéticos, la higiene, la realización de ejercicio y el consumo de fármacos. Por otro lado, se conocen algunas de las funciones metabólicas de la microbiota relacionadas con la nutrición, como son la síntesis de vitamina K, el ácido linoleico conjugado, la transformación de colesterol a coprostanol por la intermediación de *Bifidobacterium*, *Clostridioides*, *Eubacterium* y *Lactobacillus*, y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales dependen en su mayoría de la presencia de fibra dietética y bacterias sacarolíticas.

Se sabe que las *Bifidobacterium* no son capaces de digerir la insulina, pero sí hay bacterias sacarolíticas que la rompen en fructooligosacáridos, con lo que las bifidobacterias se benefician. También se sabe que los ácidos grasos de cadena corta aumentan el aprovechamiento de la energía en los músculos y regulan los niveles de glucosa en sangre.¹

CAMBIOS EN LA MICROBIOTA POR LA DIETA

Los cambios en la dieta modifican la microbiota, principalmente la alfa- diversidad, y se ha podido contrastar que se pueden presentar *Bilophila wadsworthia*, *Alistipes putredinis* y *Bacteroides* spp., así como niveles menores de productos fermentativos de hidratos de carbono y mayor concentración de productos fermentativos de aminoácidos y microorganismos. como *Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Faecalibacterium prausnitzii*.² Llama la atención que esto suceda de manera rápida y con modificaciones aparentemente insignificantes en la prescripción dietética, como el aumento de cantidad de fibra a través de verduras y frutas conservando la misma energía que otra, entonces parece ser que para la microbiota la energía dietética se comportará diferente dependiendo de qué nutrientes y alimentos provenga.

Un blanco de medición del efecto, que bien pudiera ser un biomarcador o un subrogado cuando se habla de dieta, es la cantidad de ácidos grasos de cadena ramificada que son característicos de la interacción de bacterias intestinales, nutrientes y citocinas. Para conocer este efecto se buscaron de forma intencionada biomarcadores que permitieran evaluar si el patrón alimentario influyó en la formación de dichos ácidos grasos de cadena ramificada y que esto a su vez cambiara la producción de ciertos biomarcadores, como la proteína ligada a lipopolisacáridos, que aumentan de acuerdo con las bacterias presentes en la biota intestinal. Los resultados de este estudio experimental³ concluyeron que la alimentación de tipo mediterráneo o con un patrón saludable por periodos de seis meses no modifica la concentración de proteína ligada a los lipopolisacáridos, sino más bien son el cambio en el peso corporal y la práctica de ejercicio físico los que provocan mayor impacto en la diversidad bacteriana y el tipo de microorganismos predominantes en el ambiente intestinal. En otro estudio en el que se midieron los polifenoles de granos enteros (70 g/día) y granos refinados (60 g/día) se midieron las concentraciones de ácido ferúlico y ácido dihidroferúlico sobre el efecto en los marcadores plasmáticos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 10 de 80 individuos sin alteraciones metabólicas, pero con sobrepeso u obesidad que tuvieron un consumo constante de dichos granos durante ocho semanas. Los resultados de dicho ensayo clínico destacaron que después de cuatro semanas hubo un aumento de interleucina 10 secundario al consumo de granos enteros y después de ocho semanas hubo una disminución de TNF- α . Encontraron también que el ácido ferúlico se asoció a *Bifidobacteriales* y mayor abundancia de bacterias a nivel intestinal, y que el consumo de estos granos enteros aumentó las especies de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* pero disminuyó las de *Clostridioides*; también se observó que la disminución de TNF- α se correlaciona con *Bacteroides* y *Lactobacillus*, y que el ácido ferúlico influye en las comunidades bacterianas.⁴

Dieta mediterránea

Recibe su nombre del ancestral patrón alimentario más común en las culturas situadas alrededor del mar Mediterráneo. La dieta mediterránea se ha identificado científicamente como uno de los patrones alimentarios con beneficios para la salud, asociada a un menor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer y diabetes mellitus tipo 2,⁵ caracterizada por un consumo elevado de frutas y verduras, leguminosas, cereales integrales, semillas y aceite de oliva, ingestión moderada de pescado y alcohol (principalmente vino) y bajo consumo de carnes rojas y grasas saturadas. En la actualidad no sólo genera interés por su beneficio protector ante enfermedades crónico-degenerativas, sino por los cambios en la microbiota intestinal (MI) que influyen en el control de los procesos inflamatorios y los desórdenes metabólicos.⁶ La alta adherencia a la dieta mediterránea está asociada al aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta y bacterias degradadoras de hidrocarburos (HC) no digeribles, pertenecientes a las familias de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y atribuida a la alta ingestión de alimentos ricos en fibra, grasas insaturadas y antioxidantes, así como a la disminución de enterobacterias y clostridias.⁷

Dietas basadas en plantas

La dieta vegetariana se basa mayoritariamente en el consumo de plantas con un espectro de combinaciones que incluyen lácteos, huevos, pescados y aves de manera esporádica. Por su parte, la dieta vegana es un patrón alimentario estrictamente a base de plantas que restringe por completo cualquier alimento de origen animal. Son consideradas dietas ricas en fibra y bajas en grasas y proteína, las cuales han demostrado la modificación de la diversidad microbiana e importantes cambios en los marcadores metabólicos.^{8,9} Entre los cambios marcados por el consumo de este tipo de dietas están el aumento de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Prevotella* y *Bacteroides* en general.

El consumo de polifenoles de las frutas y las verduras parece ofrecer una protección debido al incremento de bacterias ácido-lácticas y a la disminución en la producción de lipopolisacáridos, que son causantes de inflamación. Esto se ha observado en estudios en los que se ha intervenido con dieta vegetariana para conocer los cambios que produce en la microbiota intestinal.^{10,11}

La evidencia demuestra que los sujetos que llevan una dieta estrictamente vegana tienen beneficios metabólicos e inflamatorios, aunque no sean estadísticamente significativos, sobre una dieta omnívora, y no haya superioridad de una dieta vegana contra una vegetariana. En algunos estudios se ha descrito que en este tipo de dietas se presentaron concentraciones menores de ácidos biliares y

coprostanol (producto del metabolismo del colesterol por las bacterias de la MI) así como de *Lactobacillus* y *Enterococcus*, es decir, un patrón de bacterias benéficas o enlazadas a un perfil de equilibrio en la microbiota, observado en pacientes con pérdida de peso corporal y relacionado con un menor número de desórdenes intestinales, metabólicos e inflamación. De igual manera, se ha observado que la dieta vegana presenta un mayor número de bacterias antiinflamatorias y productoras de butirato. Sin embargo, estudios como el de Zimmer y col., realizado en poblaciones más grandes (n = 105 veganos y n = 144 vegetarianos) concluyeron que estas diferencias no son lo suficientemente significativas.¹¹ En los estudios recientes realizados en sociedades de cazadores y recolectores, como la hadza, se ha observado una diversidad microbiana aún más rica que la de patrones alimentarios, como el mediterráneo, con filos abundantes como *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Espiroquetas*. Estas poblaciones presentan un aumento de bacterias con alta capacidad de degradación de fibra, como *Prevotella* y *Treponema*.¹² La evidencia reciente ha descrito que a causa de la exclusión de granos enteros y leguminosas y al alto consumo de proteína de origen animal esta dieta se ha asociado a concentraciones elevadas de óxido de trimetilamina, relacionadas con enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis. Sin embargo, la información es controversial, debido a que las diferencias entre otros patrones alimentarios siguen siendo estudiadas.¹³

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica es reconocida como uno de los patrones alimentarios más restrictivos, no sólo por la disminución del consumo energético total, sino por la baja ingestión de HC, que puede llegar a ser < 50 g/día. Consta de un elevado consumo de grasas y la eliminación de alimentos azucarados. Ha sido investigada desde hace varios años, debido a su utilidad en el tratamiento de pacientes con epilepsia no respondedores al tratamiento farmacológico, y ha sido ligada a beneficios en las enfermedades neurodegenerativas (migraña, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, etc.) y a los desórdenes metabólicos relacionados con la obesidad.¹⁴

En relación con su impacto en la MI, se observan repercusiones en la composición, debido a que la fibra y los prebióticos utilizados por ella para una mayor diversidad microbiana se encuentran restringidos a causa de menor ingestión de alimentos a base de plantas.¹⁵ Los resultados sobre su influencia en la MI son controversiales, ya que dicha relación tiene poco tiempo en estudio. Los beneficios se basan en la reestructuración microbiana y los cambios en las funciones biológicas intestinales, con incremento de la abundancia de *Parabacteroides* y *Akkermansia muciniphila* (implicadas en el control de las convulsiones), y concentra-

ciones mayores de glutamato y ácido gamma-aminobutírico en el hipocampo. De igual manera, se han encontrado efectos negativos, vinculados a una menor diversidad microbiana y a un aumento de bacterias proinflamatorias. Debido a estos hallazgos se recomienda incluir el consumo de probióticos y prebióticos específicos durante la implementación de la dieta. Los estudios hasta el momento han sido en muestras pequeñas de seres humanos y modelos murinos, y se han enfocado a condiciones específicas, por lo que su principal limitación es la capacidad de extrapolación de los resultados en otras poblaciones.^{15,16}

Dieta baja en polioles, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos fermentables

Este tipo de dieta, conocida por la disminución de la exposición de uno o varios grupos de alimentos altos en azúcares altamente fermentables, es la dieta baja en polioles, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos fermentables (FODMAP, por sus siglas en inglés), que incluye la disminución de fructosa, fructanos, lactosa y galactanos, entre otros, difícilmente absorbidos en el intestino debido a un mal funcionamiento enzimático, provocando la rápida fermentación por parte de las bacterias de la MI. Es utilizada en la actualidad como parte del tratamiento del síndrome de intestino irritable, cuyos síntomas se relacionan en gran medida con los efectos de la fermentación de los FODMAP, que incluyen gases, distensión y dolor abdominal. Consiste en la restricción de estos HC durante un periodo de cuatro a ocho semanas, reduciendo el consumo desde 15 a 30 g/día hasta 5 a 18 g/día para después realizar la reintroducción gradual de cada grupo de alimentos, según la tolerancia del sujeto.¹⁷

A pesar de que la utilización de este patrón ha ido en aumento en los últimos años, existe una gran controversia por los cambios poco favorecedores en la MI. El principal cambio observado en los estudios de fase 1 de implementación de esta dieta (restricción) fue la disminución de especies de *Bifidobacterium* y el aumento de la diversidad de *Clostridioides*, relacionado con un posible método de adaptación bacteriana.

En los estudios recientes se ha observado que los sujetos con una respuesta satisfactoria a la intervención baja en FODMAP presentan disminución de las bacterias encargadas de la degradación de HC simples e incremento de las encargadas de la degradación de proteínas (sacarolíticas y proteolíticas, respectivamente), lo que indica que este proceso puede estar relacionado con la presencia de síntomas de síndrome de intestino irritable.

Al ser comparada con una dieta habitual se asoció a la pérdida de hasta 47% de la abundancia microbiana. Debido a la discordancia en los resultados, se sugiere la suplementación conjunta de probióticos y prebióticos, con el fin de mantener

la composición de *Bifidobacterium* en la MI, particularmente en los pacientes con síndrome de intestino irritable.¹⁸⁻²⁰

CONCLUSIÓN

El estudio de la MI ha tomado importancia en los años recientes, debido a su relación con diversas condiciones no solamente gastrointestinales sino metabólicas e inclusive neurológicas. De igual manera, el uso de patrones alimentarios específicos para el tratamiento de diversas enfermedades debe ser estudiado a partir de los ensayos clínicos aleatorizados, que constituyen la mejor evidencia científica, ya que los efectos ocasionados por cada uno de ellos aún no han sido totalmente esclarecidos. Se ha descrito en gran medida el efecto de los nutrimentos sobre la MI; sin embargo, el impacto que tiene cada patrón alimentario sobre ella es controversial.

La evidencia actual demuestra que el consumo de determinados grupos de alimentos y la combinación de ellos formando una dieta específica pueden producir cambios importantes en la composición de la MI e incluso intervenir en las funciones realizadas por las bacterias intestinales. Cada dieta es utilizada como intervención de una condición específica, pero esto no significa que las modificaciones a nivel de la MI sean siempre positivas, ya que se sabe que para alcanzarlas hay que contemplar:

1. Que las respuestas son específicas de la persona.
2. Que los perfiles bacterianos son únicos.
3. Que interviene la fisiología del huésped. Un perfil de microbiota o la presencia de ciertas especies pueden predecir la respuesta a una dieta.

Es necesario continuar con el estudio de la relación MI y los patrones alimentarios, con el fin de comprender con mayor claridad la interacción entre estos dos factores y sus consecuencias para la salud.

REFERENCIAS

1. Larrosa PM, Martínez LS, González RLG, Loría KV, de Lucas MB: Microbiota-diet interactions: towards personalized nutrition. *Nutr Hosp* 2022.
2. Health Education Unit: Life-styles and health. *Social Sci Med* 1986;22(2):117-124.
3. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE *et al.*: Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-563.
4. Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R *et al.*: Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese

- subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr* 2015;101(2):251-261.
5. **Childs CE:** From the Mediterranean diet to the microbiome. *J Nutr* 2018;148(6):819-820.
 6. **Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M et al.:** Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr* 2017;117(12):1645-1655.
 7. **De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, la Storia A et al.:** High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 2016;65(11):1812-1821.
 8. **Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J et al.:** The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr* 2019;6:47.
 9. **Trefflich I, Jabkhanji A, Menzel J, Blaut M, Michalsen A et al.:** Is a vegan or a vegetarian diet associated with the microbiota composition in the gut? Results of a new cross-sectional study and systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60(17):2990-3004.
 10. **Do Rosario VA, Fernandes R, Trindade EBS de M:** Vegetarian diets and gut microbiota: important shifts in markers of metabolism and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 2016;74(7):444-454.
 11. **Glick BM, Yeh MC:** The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection. *Nutrients* 2014;6(11):4822-4838.
 12. **Zopf Y, Reljic D, Dieterich W:** Dietary effects on microbiota-new trends with gluten-free or Paleo diet. *Med Sci* 2018;6(4):92.
 13. **Genoni A, Christophersen CT, Lo J, Coghlan M, Boyce MC et al.:** Long-term Paleolithic diet is associated with lower resistant starch intake, different gut microbiota composition and increased serum TMAO concentrations. *Eur J Nutr* 2020;59(5):1845-1858.
 14. **Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF et al.:** Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes* 2019;10(7):534.
 15. **Hills R, Pontefract B, Mishcon H, Black C, Sutton S et al.:** Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients* 2019;11(7):1613.
 16. **Fan Y, Wang H, Liu X, Zhang J, Liu G:** Crosstalk between the ketogenic diet and epilepsy: from the perspective of gut microbiota. *Mediators Inflamm* 2019;2019:1-9.
 17. **Reddel S, Putignani L, Del Chierico F:** The impact of low-FODMAPs, gluten-free, and ketogenic diets on gut microbiota modulation in pathological conditions. *Nutrients* 2019;11(2):373.
 18. **Staudacher HM, Whelan K:** Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc* 2016;75(3):306-318.
 19. **Su H, Li YT, Heitkemper MM, Zia J:** Effects of low-FODMAPS diet on irritable bowel syndrome symptoms and gut microbiome. *Gastroenterol Nurs* 2019;42(2):150-158.
 20. **Valeur J, Småstuen MC, Knudsen T, Lied GA, Røseth AG:** Exploring gut microbiota composition as an indicator of clinical response to dietary FODMAP restriction in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2018;63(2):429-436.

Sección II

**Microbiota intestinal
en enfermedades
intestinales**

Disbiosis: mecanismos, causas y consecuencias

Octavio Gómez Escudero, Ramón Carmona Sánchez

DEFINICIÓN

El término “disbiosis” se refiere en forma general a cualquier cambio o perturbación en la composición o la estructura de las comunidades bacterianas comensales habituales en los individuos sanos.¹

MECANISMOS DE DISBIOSIS

Pérdida de microorganismos benéficos

Una correcta composición microbiana mantiene un balance inmunitario adecuado entre la inflamación requerida para erradicar patógenos y evitar reacciones de tolerancia inmunitaria. Algunas cepas pueden interactuar con los linfocitos T reguladores, involucrados en la inducción de tolerancia inmunitaria, como *Bacteroides fragilis* y las cepas de *Clostridioides*, o agentes comensales, como *Lactobacillus acidophilus* o *Bifidobacterium*. La disminución de la abundancia de éstos se puede asociar a estados proinflamatorios.^{2,3}

Expansión de patobiontes

La proliferación de miembros de la microbiota con capacidad para causar daño al huésped, llamados patobiontes, ha sido reportada en infecciones por *Escheri-*

chia coli, *Shigella* y *Klebsiella*, las cuales tienen la capacidad de penetrar en la mucosa intestinal y expandirse a otros tejidos. Se ha descrito también la expansión de virus y hongos, como *Candida albicans*, bajo ciertas circunstancias, por ejemplo, en la exposición a antibióticos de amplio espectro.^{4,5}

Pérdida de la diversidad

La diversidad se refiere a la presencia de múltiples grupos de microorganismos involucrados en contribuciones diferentes de la salud del huésped. Algunos promueven las redes antiinflamatorias y otros inducen respuestas inflamatorias protectoras. Cuanto más compleja y diversa sea la microbiota mayor será la probabilidad de obtener todos sus beneficios. Al perder diversidad se pueden perder uno o más de los mecanismos benéficos de la misma.^{6,7}

CAUSAS

Genética del huésped

El microbioma está determinado desde el nacimiento, y puede actuar como un factor ambiental que interactúa con la genética del huésped para determinar un fenotipo específico. Se han descrito similitudes familiares a pesar de las influencias ambientales diferentes, particularmente con cepas como *Methanobrevibacter smithii* o *Christensenellaceae* en los gemelos monocigotos.^{7,8}

Sistema inmunitario

El sistema inmunitario permite una relación sinbiótica entre los miembros de la microbiota comensal, manteniendo una homeostasis no inflamatoria. Este estado de tolerancia inmunitaria recae en mecanismos de barrera que minimizan el contacto con el epitelio, el paso de antígenos a través de las uniones estrechas intercelulares y la secreción de proteínas antimicrobianas e inmunoglobulina A. La ausencia de estos mecanismos se asocia a una expansión rápida de bacterias anaeróbicas, especialmente del filo *Firmicutes*, y activación de diversos componentes proinflamatorios, como los receptores tipo *toll*, las proteínas de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos y el inflammasoma, resultando en expansión de especies de *Prevotella* spp. y *Enterobacteriaceae*, especialmente *Escherichia coli*.⁹

Estado de la mucosa intestinal

Un tracto gastrointestinal (GI) intacto protege al epitelio de entrar en contacto directo con la microbiota. La cantidad, la composición y el grosor del moco intestinal, así como la distribución, el tipo y la expresión de mucinas y adhesinas, son algunos de los mecanismos protectores. El moco es una fuente de nutrientes para las bacterias intestinales que pueden liberar (*Akkermansia muciniphila* y *Bacteroides thetaiotaomicron*), fermentar (*Bacteroidetes*) o degradar (*Enterobacteriaceae*) carbohidratos a partir de las cadenas de glicanos de las mucinas. Algunas bacterias tanto benéficas (*Lactobacillus*) como patogénicas (*Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*) pueden aumentar o disminuir la expresión de adhesinas, fimbrias y vellosidades.⁷

Dieta

Las variaciones en la dieta ocasionan cambios transitorios de la microbiota, aunque las dietas prolongadas tienen efectos duraderos que dejan firmas típicas caracterizadas por el predominio de grupos bacterianos específicos. El exceso, la deficiencia y el tipo de nutrientes afectan la microbiota; determinadas bacterias tienen una mayor capacidad de metabolizar sustancias y captar energía de la dieta que otras.¹⁰ Las dietas altas en grasa se asocian a una relación baja de *Bacteroidetes-Firmicutes*, que resulta en una mayor liberación de lipopolisacáridos y un estado de inflamación de bajo grado crónico. El consumo predominante de proteínas de origen animal y aminoácidos aumenta los niveles de *Bacteroides*, y el consumo bajo de proteínas y alto de carbohidratos aumenta los niveles de *Prevotella*.¹¹ Se han descrito diferencias importantes en la microbiota al comparar las dietas orientales y occidentales, y las rurales y las urbanas, que puede cambiar al migrar hacia otro país y tipo de dieta.¹² Los estudios en los países africanos han demostrado que la microbiota interactúa con el tipo de dieta para maximizar o minimizar la captación de energía y proteger de enfermedades inflamatorias.¹³ Los pacientes con nutrición parenteral muestran un exceso de proteobacterias, que promueven la inflamación y la eventual destrucción de la barrera intestinal.

Medicamentos

La administración oral de medicamentos expone a la microbiota intestinal a ellos y a sus metabolitos activos. Hasta 48% de la población utiliza medicamentos de prescripción en un momento determinado, que es una de las causas más comunes de disbiosis.¹⁴

1. Los antibióticos tienen un potencial intrínseco para promover disbiosis, debido a sus mecanismos de acción; aunque la mayoría ocasionan cambios transitorios (p. ej., amoxicilina), otros se asocian a cambios duraderos (p. ej., macrólidos), ocasionando un aumento concomitante de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*, o en el caso del ciprofloxacino y otras quinolonas, una disminución transitoria de la diversidad, pero una firma duradera caracterizada por una mayor abundancia de aerobios grampositivos. La exposición repetida promueve el desarrollo de bacterias patógenas resistentes, como *Clostridioides difficile*, con una razón de momios de 6.1.^{15,16}
2. Los antiinflamatorios no esteroideos y el ácido acetilsalicílico afectan la composición microbiana intestinal, incrementando la abundancia de *Bacteroidaceae* y *Enterobacteriaceae*. El microbioma de los usuarios de inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) es similar a la de los que consumen ibuprofeno, con abundancia de *Acidaminococcaceae* y *Enterobacteriaceae*, y diferente de otros antiinflamatorios no esteroideos, como naproxeno, o la coadministración de antidepresivos, laxantes o inhibidores de la bomba de protones.¹⁷
3. La supresión ácida asociada al uso crónico de inhibidores de la bomba de protones se ha relacionado con disbiosis al incrementar la abundancia de *Streptococcaceae*, *Enterococcaceae*, *Actinomycetales*, *Micrococcaceae* y *Streptococcaceae*, y disminuir la de *Faecalibacterium* y *Clostridiales*, aumentando el riesgo de infección por *Clostridioides difficile*, de sobreplacación bacteriana del intestino delgado y de peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes con cirrosis.¹⁸
4. Otros fármacos, como la metformina, los opioides, las estatinas y los antipsicóticos, pueden ocasionar disbiosis. La metformina reduce la diversidad microbiana desde el primer día de uso, con aumento de la abundancia de *Escherichia* y *Shigella*, y tras siete días disminución de *Peptostreptococcaceae* y *Clostridia*.¹⁹ Los opioides reducen la depuración de patógenos e inducen translocación bacteriana intestinal. Las estatinas pueden alterar la expresión de marcadores antiinflamatorios, con una mayor presencia de *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus vestibularis*, *Clostridioides bolteae*, *Ruminococcus torques*, *R. bacterium* y *Coprobacillus*. Los antipsicóticos disminuyen la relación *Bacteroides:Firmicutes*.¹⁴

CONSECUENCIAS

Enfermedades infecciosas

Las infecciones por agentes patógenos que colonizan la mucosa GI pueden ocurrir con más frecuencia cuando existe disbiosis. Los ejemplos son *Clostridioides*

difficile y todo su espectro de enfermedad (desde diarrea asociada a antibióticos hasta colitis pseudomembranosa),²⁰ y la infección por *Helicobacter pylori*, ligado a enfermedades periodontales y la colonización oral y gástrica de patobiontes.²¹

Enfermedades gastrointestinales

Uno de los mejores ejemplos para entender las consecuencias de la disbiosis en el aparato digestivo es el síndrome de intestino irritable (SII), en el cual la disbiosis puede inducir el desarrollo o la persistencia de síntomas, particularmente en la forma posinfecciosa o asociada a síndrome de sobrepoblación bacteriana intestinal, con efectos en la permeabilidad y la motilidad intestinal, y la sensibilidad visceral.²² Los sujetos con SII tienen firmas características, con una relación *Firmicutes: Bacteroidetes* aumentada, menor abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y elevación de *Ruminococcaceae* spp., *Dorea* spp. y filotipos de *Clostridioides*.²³ Recientemente se describió que la composición de la microbiota puede modular aspectos de la función cerebral, incluyendo la respuesta al estrés y la forma en la que el cerebro percibe los estímulos dolorosos.²⁴ Otras enfermedades intestinales asociadas a disbiosis son el esprúe tropical, la enfermedad celíaca, la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn.^{25,26} En la CUCI y la enfermedad de Crohn ocurre estimulación antigénica microbiana continua con respuesta inmunitaria patogénica, pérdida de la tolerancia inmunitaria, disfunción epitelial y aumento de la permeabilidad mucosa.²⁶

Enfermedades hepáticas

La microbiota intestinal produce etanol, amonio y acetaldehído, los cuales influyen en el metabolismo hepático por vía de la liberación de endotoxinas. La disbiosis aumenta la permeabilidad intestinal, favoreciendo la translocación bacteriana y el paso a la circulación de productos bacterianos que pueden ser hepatotóxicos. La microbiota en los pacientes con cirrosis tiene una disminución de *Bacteroidetes* y un aumento de *Proteobacteria* y *Fusobacteria*, lo cual puede inducir complicaciones como peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, falla hepática aguda e insuficiencia renal.²⁷ Algunas enfermedades autoinmunitarias hepáticas, como colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmunitaria, se pueden desarrollar con la influencia de factores ambientales en los sujetos susceptibles; la evidencia más reciente apunta a las alteraciones en la microbiota, con disminución de *Acidobacteria*, *Bacteroides* y *Ruminococcus*, y aumento de los microorganismos oportunistas, como *Proteobacteria*, *Enterobacteria*, *Streptococcus*, *Klebsiella* y *Spiro-*

chaetaceae.^{28,29} La disbiosis se ha asociado también al desarrollo de hígado graso metabólico (MAFLD, por sus siglas en inglés) a través de mecanismos complejos, que incluyen aumento de la captación de energía y producción de metilaminas hepatotóxicas a partir de la dieta, así como trastornos del metabolismo de los ácidos grasos.³⁰

Varios trabajos han correlacionado la gravedad del MAFLD con la magnitud de la disbiosis, encontrando abundancia de *Bacteroides* y *Ruminococcus*, y disminución de *Prevotella* en las formas avanzadas de fibrosis, las cuales aparentemente favorecen la endotoxemia y la inflamación crónica.³¹

Enfermedades metabólicas

Múltiples estudios han confirmado la importancia de la microbiota en el estado nutricional del hospedero. La relación entre la microbiota y la obesidad ha sido bien documentada, con una abundancia mayor de *Firmicutes* y una cantidad menor de *Bacteroidetes*, proporción que puede ser modificada cuando se cambia a una dieta baja en grasas y carbohidratos durante periodos prolongados.³² Además del MAFLD, la disbiosis se ha asociado a diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones.³³ Un estudio comparó el metagenoma fecal de tres grupos de mujeres europeas y desarrolló un modelo matemático basado en perfiles metagenómicos que logró identificar el riesgo de DM tipo 2 e intolerancia a la glucosa con alta precisión.³⁴ Las evidencias preliminares han sugerido que las alteraciones del microbioma intestinal y vaginal en las mujeres embarazadas están relacionadas con la diabetes gestacional. Ha surgido información que asocia la disbiosis con la DM tipo 1, en la que se ha descrito escasez de bacterias productoras de butirato, un cambio que parece ocurrir después de la aparición de autoanticuerpos y que sugiere que la disbiosis se asocia a progresión en lugar del inicio del proceso inflamatorio.³⁵

Enfermedades cardiovasculares

Independientemente de su asociación a la obesidad, la DM y el MAFLD, en años recientes ha surgido evidencia de una relación de la disbiosis con la aceleración de la progresión de enfermedades cardiovasculares, por vía de diversas vías inflamatorias activadas por metabolitos provenientes de la dieta al entrar en contacto con la microbiota, como N-óxido de trimetilamina, ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares secundarios, e indoxil sulfato, lo cual afecta los procesos fisiológicos que pueden desencadenar aterosclerosis, hipertensión, congestión cardiaca y nefropatía.³⁶

Enfermedades oncológicas

Hasta 99% de la microbiota se encuentra en el tracto GI, por lo que no es de sorprender que la mayor asociación entre la disbiosis y el cáncer ocurra con neoplasias digestivas.

El cáncer gástrico y su asociación con *Helicobacter pylori* es el mejor ejemplo de carcinogénesis relacionada con infección, y se vincula tanto con factores de virulencia como con otras vías de señalización. Otros ejemplos son la asociación entre especies de *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* y linfomas tipo tejido linfoide asociado a mucosas.

Las bacterias intestinales pueden promover ciertos cánceres a través de metabolitos bacterianos, de la activación de receptores tipo *toll* y de los llamados patrones moleculares asociados a microorganismos, como ocurre en los hepatocarcinomas, o bien aumentando las interacciones huésped-microbiota mediante defectos en la barrera intestinal, como ocurre en el cáncer de colon y recto. Otros ejemplos de tumores promovidos por microbiomas disbióticos son el cáncer de pulmón y el de páncreas.³⁷

Enfermedades autoinmunitarias

Además de los trastornos autoinmunitarios GI y hepatobiliares, la disbiosis parece estar ligada también a enfermedades autoinmunitarias extraintestinales, como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, psoriasis, vitíligo y esclerosis múltiple.^{38,39} Los estudios preliminares han reportado niveles bajos de *Bacteroides* en la enfermedad de Graves. Se han propuesto alteraciones en la microbiota oral e intestinal como parte de la patogénesis en la artritis reumatoide, así como un patrón de microbiota similar en el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Crohn, con disminución de *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Firmicutes*, y aumento de *Lachnospiraceae*. De forma similar, los pacientes con enfermedades GI autoinmunitarias tienen tres veces más riesgo de padecer psoriasis y artritis psoriásica, y aunque ambas enfermedades se han asociado al haplotipo HLA-B27 del complejo de histocompatibilidad, también se ha reportado un perfil de disbiosis con abundancia relativa disminuida de *Akkermansia*, *Ruminococcus* y *Pseudobutyrvibrio*, y aumentada de *Firmicutes*, *Proteobacteriae*, *Actinobacteria* y *Staphylococcus*. Finalmente, los pacientes con esclerosis múltiple, la enfermedad autoinmunitaria más común del sistema nervioso central, tienen una abundancia menor de *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella* y *Lactobacillus*, y una cantidad aumentada de *Akkermansia*, *Blautia*, *Ruminococcus* y *Bifidobacterium*.^{38,39}

Enfermedades alérgicas

El microbioma intestinal produce metabolitos tanto útiles como dañinos a partir de los componentes de la dieta, los cuales regulan las respuestas del huésped y pueden inducir el desarrollo de enfermedades alérgicas.

Aunque la mayor información proviene de estímulos que afectan el microbioma durante la niñez, existe evidencia que asocia el microbioma materno con las alergias en los hijos. Una revisión sistemática reciente encontró un mayor riesgo

Concepto	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio o perturbación en la composición o estructura de las comunidades bacterianas comensales habituales en individuos sanos
Mecanismos	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de microorganismos benéficos • Expansión de patobiontes • Pérdida de la diversidad microbiana
Causas	<ul style="list-style-type: none"> • Genética del huésped • Sistema inmunitario • Dieta • Medicamentos (antibióticos, AINE, IBP, metformina, opioides, estatinas, antipsicóticos)
Consecuencias	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades infecciosas (<i>Helicobacter pylori</i>, <i>Clostridioides difficile</i>, VIH) • Enfermedades gastrointestinales (SII, sobrepoblación bacteriana intestinal, EII, enfermedad celiaca) • Enfermedades hepatobiliares (EHGNA, cirrosis, CBP, CEP, HAI) • Enfermedades metabólicas (obesidad, síndrome metabólico, DM2) • Enfermedades cardiovasculares (aterosclerosis, hipertensión, enfermedad coronaria) • Enfermedades oncológicas (cáncer gástrico, colorrectal, hepatocelular, de páncreas, de pulmón) • Enfermedades autoinmunitarias (EII, DM1, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Graves, AR, LES, síndrome de Sjögren, psoriasis, vitíligo, esclerosis múltiple) • Enfermedades alérgicas (asma, dermatitis atópica, eccema, hipersensibilidad alérgica) • Enfermedades neuropsiquiátricas (esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, autismo)

Figura 7-1. Disbiosis: concepto, mecanismos, causas y consecuencias. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidores de la bomba de protones; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SII: síndrome de intestino irritable; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EHGNA: enfermedad de hígado graso no alcohólica; CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; HAI: hepatitis autoinmunitaria; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DM1: diabetes mellitus tipo 1; AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico.

cuanto menor es la diversidad bacteriana y un elevado riesgo de enfermedades alérgicas.

Tanto el asma como el eccema y la hipersensibilidad alérgica se asocian a una mayor abundancia de *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae* y *Enterobacteriaceae*, y una menor cantidad de *Bifidobacteriaceae* y *Lactobacillaceae*.⁴⁰

Enfermedades neuropsiquiátricas

En años recientes ha surgido evidencia de la asociación entre la disbiosis y enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión y el trastorno bipolar, así como los trastornos degenerativos, como la enfermedad de Parkinson.⁴¹ Sin embargo, la mayor información proviene de los estudios en pacientes con autismo, en los que la microbiota desempeña un papel clave en el desarrollo, con aumento de la abundancia de *Clostridioides* y *Sutterella*.⁴²

CONCLUSIONES

1. Disbiosis es la alteración o perturbación de la composición o la estructura de las comunidades comensales habituales que conforman la microbiota en los individuos sanos.
2. Existen tres mecanismos de disbiosis: pérdida de microorganismos benéficos, expansión de patobiontes y pérdida de la diversidad microbiana.
3. Las causas están relacionadas con la genética del huésped, el sistema inmunitario y el estado de la mucosa intestinal del huésped, la dieta y los estímulos externos, como infecciones y medicamentos.
4. Las consecuencias pueden incluir enfermedades infecciosas, gastrointestinales, hepatobiliares, metabólicas, cardiovasculares, oncológicas, autoinmunitarias, alérgicas y neuropsiquiátricas (figura 7-1).

REFERENCIAS

1. **Peterson C, Round J:** Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16:1024-1033.
2. **Round JL, Lee SM, Li J et al.:** The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011;332:974-977.
3. **Atarashi K, Tanoue T, Oshima K et al.:** Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature* 2013;500:232-236.
4. **Chow J, Mazmanian SK:** A pathobiont of the microbiota balances host colonization and intestinal inflammation. *Cell Host Microbe* 2017;7:265-276.

5. **Abreu y Abreu AT:** Disbiosis y su papel en las enfermedades digestivas. En: Carmona SRI, Aguilera CJJ: *Grandes cambios y retos de la gastroenterología*. México, AM, 2018:21-77.
6. **Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al.:** Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-546.
7. **Weiss GA, Hennet T:** Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:2959-2977.
8. **Goodrich JK, Walters JL, Poole AC et al.:** Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159:789-799.
9. **Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E:** Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:219-232.
10. **Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO et al.:** The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* 2013;69:52-60.
11. **Sonnenburg JL, Backhed F:** Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016;535:56-64.
12. **Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al.:** Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-108.
13. **De Filippo C, Cavalieri D, di Paola M et al.:** Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-14696.
14. **LeBastard Q, Al-Galith G, Grégoire M et al.:** Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:332-345.
15. **Yallapragada SG, Nash CE, Robinson DT:** Early-life exposure to antibiotics, alterations in the intestinal microbiome, and risk of metabolic disease in children and adults. *Pediatr Ann* 2015;44:e265-e269.
16. **Furuya KL, Stone KC, Clark J et al.:** Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:132-141.
17. **Rogers MA, Aronoff DM:** The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:178.e1-178.e9.
18. **Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T et al.:** Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. *Digestion* 2018;97:195-204.
19. **Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I et al.:** Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One* 2018;13:e0204317.
20. **Hryckowian AJ, Pruss KM, Sonnenburg JL:** The emerging metabolic view of *Clostridium difficile* pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2017;35:42-47.
21. **Lopetuso LR, Napoli M, Rizzatti G et al.:** Considering gut microbiota disturbance in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:899-906.
22. **Gómez EO:** Papel de la microbiota en el síndrome de intestino irritable. En: López CA, Morales AM, Solórzano OS et al.: *Los microorganismos en la salud y enfermedad gastrointestinal*. México, Clave, 2017:197-208.
23. **Tap J, Derrien M, Törnblom H et al.:** Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:111-123.
24. **Simrén M, Barbara G, Flint HJ et al.:** Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-176.
25. **Girbovan A, Sur G, Samasca G, Lupan I:** Dysbiosis is a risk factor for celiac disease. *Med Microbiol Immunol* 2017;206:83-91.

26. **Nagalingam NA, Lynch SV:** Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:968-980.
27. **Qin N, Yang F, Li A et al.:** Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59-64.
28. **Lv L, Fang D, Shi D et al.:** Alterations and correlations of the gut microbiome, metabolism and immunity in patients with primary biliary cirrhosis. *Environ Microbiol* 2016;18:2272-2286.
29. **Björnsson E, Cederborg A, Åkqvist A et al.:** Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing colangitis. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1090-1094.
30. **Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R:** Emerging role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: from composition to function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:296-306.
31. **Boursier J, Mueller O, Barret M et al.:** The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016;63:764-775.
32. **Gerard P:** Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:147-162.
33. **Leustean AM, Ciocoiu M, Sava A et al.:** Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications. *J Diabetes Res* 2018;2018:5205126.
34. **Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I et al.:** Gut metagenome in European women with normal, impaired, and diabetic glucose control. *Nature* 2013;498:99-103.
35. **Knip M, Siljander H:** The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:154-167.
36. **Ahmadmehrabi S, Tang WHW:** Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol* 2017;32:761-766.
37. **Schwabe RF, Jobin C:** The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:800-812.
38. **De Luca F, Shoefeld Y:** The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2019;195:74-85.
39. **Opazo MC, Ortega REM, Coronado AI et al.:** Intestinal microbiota influences non-intestinal-related autoimmune diseases. *Front Microbiol* 2018;9:432.
40. **Hirata SI, Kunisawa J:** Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergol Int* 2017;66:523-528.
41. **Tremlet H, Bauer KC, Appel Cresswell S et al.:** The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Ann Neurol* 2017;81:369-382.
42. **Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F et al.:** Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016;22:361-368.

Microbioma esofágico en el espectro de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis eosinofílica

Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Isaac Bartnicki Navarrete

INTRODUCCIÓN

Una gran variedad de comunidades microbianas (microbiota) y sus genes (microbioma) se encuentran presentes en el cuerpo humano con funciones fundamentales en la salud y con un papel significativo en diversas patologías.¹ Los microorganismos del cuerpo humano incluyen bacterias, virus, hongos y arqueas. Las bacterias son las más estudiadas, y se estima que su número supera 10 veces el número de células del cuerpo humano y contiene 150 veces más genes que el genoma humano.² La composición bacteriana de la microbiota del tracto gastrointestinal ha sido tema importante de estudio e investigación durante la última década. Ahora se conoce la importancia del papel fundamental de los microorganismos intestinales y sus metabolitos en la nutrición y el metabolismo,³ los mecanismos de inmunidad,⁴ la protección contra agentes patógenos y otras funciones fisiológicas. Por otro lado, la disbiosis, o alteración de la composición de la microbiota intestinal, se ha asociado a diferentes patologías gastrointestinales, como enfermedad inflamatoria intestinal,⁵ síndrome de intestino irritable,⁶ infección por *Clostridioides difficile*⁷ y cáncer gastrointestinal.⁸

A la fecha se han descrito cerca de 140 especies de bacterias en el tercio distal del esófago.^{9,10} Diversos estudios han demostrado que el microbioma de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esófago de Barrett (EB), adenocarcinoma esofágico (ACE)^{11,12} y esofagitis eosinofílica (EEo)¹³ es diferente del microbioma de los sujetos sanos. Estos hallazgos sugieren un papel de la disbiosis en cuanto a inflamación y carcinogénesis del esófago.

MICROBIOMA NORMAL DEL ESÓFAGO

Los estudios iniciales que usaron muestras de lavados, cepillados y biopsias esofágicas sugirieron que el esófago normal tenía microorganismos transitorios provenientes de la orofaringe por la deglución o del estómago debido al reflujo gastroesofágico.¹⁴

En estos estudios se encontró que la bacteria más numerosa en el esófago y la orofaringe de los sujetos sanos fue *Streptococcus viridans*. Otras bacterias encontradas con frecuencia fueron *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp. y *Prevotella* spp.^{9,15} Estos hallazgos sugieren que el esófago humano puede estar colonizado por flora residente propia del esófago, aunque presenta similitudes con la microbiota presente en la cavidad oral. Los estudios recientes han demostrado que el esófago tiene una microbiota compleja. En los últimos años se ha empleado tecnología libre de cultivos para la identificación de microorganismos y la caracterización de la microbiota esofágica de los sujetos sanos y los individuos enfermos.¹⁶ Los estudios llevados a cabo con técnicas moleculares para caracterizar la microbiota esofágica han demostrado que la mayoría de las bacterias esofágicas son conocidas y cultivables. Pei y col.¹⁰ utilizaron la reacción en cadena de la polimerasa de RNA ribosomal (RNSr) 16S de amplio espectro, y encontraron que los miembros de seis filos —*Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteriota* y *TM7*— eran representados en el esófago de los sujetos sanos. *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella* fueron los géneros más prevalentes en las biopsias esofágicas. Fillon y col.¹⁷ caracterizaron el microbioma esofágico en niños con mucosa normal con un dispositivo novedoso, que consiste en una cápsula atada a un hilo, llamado *enterotest*. Los autores encontraron que la diversidad de la microbiota a nivel de filos era similar tanto en las biopsias como en el *enterotest*. *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella* fueron los géneros predominantes en las muestras de esófago, lo cual corroboró los hallazgos similares al estudio previo.

MICROBIOMA DEL ESÓFAGO EN ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO, ESÓFAGO DE BARRETT Y ADENOCARCINOMA

Varios estudios han analizado y comparado la composición de la microbiota esofágica de sujetos sanos con la microbiota de pacientes con ERGE, EB y ACE.

En el estudio de Yang y col.¹⁸ se analizó la diversidad de la microbiota en las biopsias de esófago distal de sujetos con esófago normal y de pacientes con esofa-

gitis y EB, utilizando secuenciaciones de RNAr 16S. Encontraron que el microbioma esofágico se puede clasificar en dos diferentes grupos o tipos de microbiota. El tipo I tenía mayor asociación con el esófago normal y el tipo II estaba asociado a fenotipos de ERGE, incluyendo esofagitis y EB. El tipo I estaba dominado principalmente por bacterias grampositivas. El tipo II estaba compuesto por bacterias gramnegativas, incluyendo *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteriota* y *Spirochaetae*. La abundancia relativa de *Streptococcus*, el género dominante en el microbioma esofágico, era significativamente mayor en el microbioma tipo I (78.8%) que en el tipo II (30%). En el tipo II el incremento relativo de la cantidad de anaerobios gramnegativos o microaerofílicos compensaba la disminución de *Streptococcus*. Los géneros predominantes fueron *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Rothia*, *Granulicatella*, *Campylobacter*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Actinomyces*. Las bacterias gramnegativas comprendían 53.4% del microbioma del tipo II, pero sólo 14.9% del tipo I.

Liu y col.¹² encontraron que el total del DNA bacteriano extraído de biopsias esofágicas no fue diferente entre los sujetos sanos, los pacientes con esofagitis por reflujo y los pacientes con EB. Sin embargo, un análisis de los filamentos demostró que la composición esofágica era diferente. Cada grupo tenía diferente número de filamentos, cuatro filamentos en pacientes con esófago normal, seis en aquellos con esofagitis y cinco en pacientes con EB. La composición de los filamentos era diferente en estos pacientes. La *Fusobacteriota* se encontró en los pacientes con esofagitis por reflujo o EB, no así en los sujetos sanos.

Blackett y col.¹¹ identificaron la microbiota del esófago mediante análisis de cultivos y técnicas moleculares en biopsias esofágicas de cuatro grupos de pacientes: con esófago normal, con esofagitis por reflujo, con EB y con adenocarcinoma esofágico. Aislaron 111 especies pertenecientes a 26 géneros, y encontraron que había una reducción significativa del número de bacterias de pacientes con esofagitis y EB para todos los géneros, con excepción de *Campylobacter*. La especie dominante fue *Campylobacter concisus*. Estos hallazgos no se observaron en los sujetos sanos ni en aquellos con ACE. Es interesante señalar que el análisis molecular de la expresión de citocinas en las biopsias esofágicas no mostró diferencias significativas entre los pacientes con ERGE y ACE y los controles sanos para citocinas proinflamatorias. Sin embargo, hubo un aumento significativo de la expresión de interleucina (IL) 18 en los pacientes colonizados con *Campylobacter*, en comparación con los no colonizados. En un estudio reciente realizado por Elliot y col.¹⁹ se utilizaron una técnica de muestreo microbiano mínimamente invasiva (Cytosponge®) y un análisis de la microbiota con secuenciación de RNAr 16S en un grupo de 19 pacientes con ACE, en comparación con EB (n = 24) y personas control sanas (n = 19). Encontraron que los pacientes con ACE mostraron una diversidad disminuida en el tejido esofágico y tenían una mayor proporción de especies ácido resistentes y productoras de lactato, como

Lactobacillus fermentum, en comparación con el grupo control. Tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas estaban disminuidas en forma proporcional. Un dato interesante es que esta reducción en los pacientes con ACE fue independiente del tejido obtenido (tumor vs. tejido sano).

En resumen, estos cuatro estudios demostraron hallazgos importantes:

1. El microbioma esofágico de los pacientes con esofagitis por reflujo, EB y ACE es diferente del de sujetos con esófago normal.
2. Los pacientes con ACE tienen una diversidad bacteriana disminuida de forma proporcional.
3. Un cambio en el microbioma de abundancia relativa de grampositivos por abundancia relativa de gramnegativos en el esófago distal está probablemente asociado a fenotipos de ERGE y a progresión de la enfermedad.
4. Algunas especies de bacterias que colonizan el esófago de pacientes con ERGE, EB y ACE pueden inducir expresión de interleucinas proinflamatorias. Sin embargo, el efecto de posibles factores confusores, como la edad, el sexo, la dieta y el uso de inhibidores de la bomba de protones y su relación con la microbiota esofágica aún es motivo de estudio.

En un intento de establecer el papel de estos factores Deshpande y col.²⁰ encontraron que la edad se correlacionó positivamente con abundancia de *Streptococcus* spp., como *Streptococcus parasanguinis*, e inversamente con *Prevotella melaninogenica*.

En cuanto al uso de inhibidor de la bomba de protones (IBP) y el cambio en la microbiota esofágica, Amir y col.²¹ compararon la microbiota en un grupo de pacientes (n = 34) antes y después de estar expuestos al IBP. La exposición demostró una disminución de *Comamonadaceae* y un aumento de especies *Clostridiales*. El grupo de Deshpande encontró que el uso de IBP disminuyó la diversidad bacteriana principalmente en los pacientes con ERGE.

Algo interesante del estudio de Deshpande es que identificó tres polimorfismos genéticos relacionados con un cambio en la composición de la microbiota (NOTCH2, STEAP2-AS1 y NREP), los cuales se han visto implicados en la carcinogénesis del ACE.

MICROBIOMA DEL ESÓFAGO EN LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Existen pocos estudios del microbioma esofágico en pacientes con EEO. Harris y col.¹³ analizaron la carga bacteriana y las comunidades bacterianas en secrecio-

nes de la mucosa esofágica mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, amplificación genética de la subunidad 16S del RNAr y pirosecuenciación en niños y adultos con EEO o ERGE, con y sin tratamiento, y en la mucosa normal mediante el *enterotest*.

Los hallazgos de este estudio fueron:

1. La carga bacteriana detectada en los pacientes con EEO fue significativamente mayor que en los sujetos sanos, y estos resultados no se vieron influidos por el tratamiento o la actividad de la enfermedad.
2. La carga bacteriana identificada en los pacientes con ERGE fue, de igual manera, significativamente mayor que en los sujetos sanos.
3. *Haemophilus* fue el género dominante en los pacientes no tratados con EEO, en comparación con los sujetos sanos.
4. Los *Streptococcus* disminuyeron en los pacientes con ERGE y con tratamiento a base de IBP, en comparación con las personas control. Adicionalmente, Benítez y col.²² caracterizaron el microbioma oral y esofágico en niños con EEO y en niños control.

Los pacientes con EEO fueron estudiados de forma prospectiva antes y después de la eliminación alimenticia y la reintroducción dietética de comida alérgica. La composición microbiana se determinó en hisopados orales y biopsias esofágicas mediante la secuenciación de RNAr 16S. Este estudio demostró que las proporciones de las comunidades bacterianas esofágicas fueron significativamente diferentes en los pacientes con EEO, en comparación con los sujetos control sin EEO. La microbiota esofágica de la EEO estaba enriquecida por proteobacteria, incluyendo *Neisseria* y *Corynebacterium*, en contraste con el predominio de *Firmicutes* en el grupo control. No hubo diferencias significativas entre muestras de EEO inactiva y los sujetos control sanos.

La eliminación de alimentos no produjo diferencias significativas ni en la microbiota oral ni en la esofágica de los pacientes con EEO, pero la reintroducción dietética de alimentos alérgicos resultó en abundancia de *Granulicatella* y *Campylobacter* en el esófago.

Un estudio reciente comparó la microbiota de los pacientes con EEO y los pacientes con ERGE. Los resultados mostraron que los dos grupos tenían un predominio de *Streptococcus viridans*; sin embargo, el grupo de ERGE tuvo una menor diversidad bacteriana.²³

Estos estudios iniciales sugieren que el microbioma esofágico de los pacientes con EEO es diferente del de aquellos con esófago sano. Es posible que la actividad inflamatoria de esta enfermedad, más que la EEO por sí misma, sea el factor determinante en la composición de la microbiota esofágica en este grupo de pacientes. Se requieren más estudios para determinar la influencia de intervenciones dietéticas en el microbioma esofágico de los pacientes con EEO.

POSIBLE PAPEL DE LA DISBIOSIS EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO, EL ESÓFAGO DE BARRETT Y EL ADENOCARCINOMA

La fisiopatología de la ERGE es compleja, por lo que se han propuesto varios mecanismos para explicarla, los cuales incluyen las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI), las alteraciones de la motilidad esofágica, el retraso en el vaciamiento gástrico, la pérdida de barrera antirreflujo y la reducción de la resistencia epitelial.²⁴ El EB es una complicación del reflujo gastroesofágico crónico que se define como la presencia de epitelio metaplásico columnar en el esófago que predispone a adenocarcinoma esofágico. El riesgo de desarrollar ACE en los pacientes con EB va de 0.12 a 0.4% por paciente/año.²⁵ Además de reflujo gastroesofágico crónico hay otros factores, como el tabaquismo, la obesidad y la disminución del consumo de verduras, que se han asociado al ACE.²⁶ Los estudios recientes sugieren el posible papel de una alteración del microbioma esofágico en la fisiopatología de ERGE, EB y ACE.

Vías de los lipopolisacáridos/receptores tipo *toll*/factor nuclear kappa B

El predominio de bacterias gramnegativas en la composición microbiana de la microbiota esofágica recientemente identificada en el espectro de la ERGE sugiere una hipótesis que pudiera explicar la patogénesis de estas enfermedades esofágicas.

Los componentes de la pared celular de las bacterias gramnegativas, como lipopolisacáridos (LPS), flagelina y lipopéptidos, tienen la capacidad de inducir una respuesta inflamatoria mediante la activación de receptores tipo *toll* (TLR, por sus siglas en inglés), que a su vez induce una activación del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) a nivel nuclear para la producción de diferentes citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa, interleucina (IL) 1 e IL-6.

Diversos estudios han demostrado una expresión de TLR en la mucosa esofágica de los pacientes con esofagitis, EB y ACE, particularmente TLR3, TLR4, TLR5 y TLR9.²⁷⁻²⁹ La activación de NF- κ B regula al alza la expresión de genes involucrados en la inflamación, la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, la inhibición de la apoptosis, la proliferación y la diferenciación celular, entre los que destacan IL-1 β , IL-8³⁰ y ciclooxigenasa-2 (COX-2).³¹ Algunos estudios han encontrado que existe un gradiente en los niveles de IL-1 β e IL-8 que aumentan progresivamente en los pacientes con esofagitis, EB y enfermedad de

Crohn.³⁰ Otros estudios han demostrado que la proteína COX-2 está expresada en el EB y que su nivel de expresión se eleva en el ACE.³² También se ha observado un incremento de la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS, por sus siglas en inglés) en ACE.³³ Con estos hallazgos Yang y col.^{34,35} propusieron que una interacción del hospedero con un microbioma esofágico alterado puede favorecer la cascada inflamatoria que ocurre en el espectro de la ERGE y contribuir a la carcinogénesis. Estos efectos son atribuibles a la activación de la vía de señalización LPS/TLR4/NF- κ B.

LIPOPOLISACÁRIDOS Y MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Algunos efectos de los LPS en la función motora del tracto gastrointestinal se han reportado en modelos animales experimentales de endotoxemia,³⁶ como retraso del vaciamiento gástrico y aceleración del tránsito intestinal.³⁷ Calatayud y col.³⁸ demostraron que una inyección intraperitoneal de una endotoxina en ratones sanos retrasa significativamente el vaciamiento gástrico de un alimento sólido. Este retraso inducido por la endotoxina es prevenible con indometacina, un inhibidor selectivo de la COX-2. Asimismo, Fan y col. demostraron que los LPS ocasionan una reducción dependiente de la dosis del tono basal del EEI en las zarigüeyas, lo que permite especular que un microbioma con predominio de bacterias gramnegativas y sus derivados, como los LPS, puede reducir la presión basal de EEI y retrasar el vaciamiento gástrico, favoreciendo el desarrollo de ERGE.³⁵ Se requieren investigaciones en seres humanos para definir si realmente la disbiosis esofágica es causante de incompetencia de EEI y alteración del vaciamiento gástrico, y si favorece la aparición de ERGE a través de mediadores, como los LPS.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

La disbiosis identificada en los trastornos esofágicos, consistente en una abundancia relativa de bacterias gramnegativas y la activación de la vía de señalización LPS/TLR4/NF- κ B, es un blanco terapéutico, como sugieren Yang y col.³⁵

Una posibilidad es el uso de probióticos o antibióticos para revertir el cambio en la microbiota esofágica hacia un predominio de bacterias grampositivas con el potencial de generar una reducción de la cascada proinflamatoria y la carcinogénesis esofágica. La otra posibilidad es el uso de fármacos inhibidores de NF- κ B, COX-2 e iNOS. Diversos estudios experimentales han demostrado que estos inhibidores tienen un potencial terapéutico en el espectro de patologías de

la ERGE. La cúrcuma, un inhibidor del NF- κ B, y la L-canavanina, un inhibidor selectivo de la iNOS, han mostrado un incremento de la apoptosis y quimiosensibilidad de las líneas celulares del ACE, y bloqueo de las relajaciones inducidas por LPS en ratones, respectivamente.^{39,40} Los inhibidores de la COX-2 y los antiinflamatorios no esteroideos reducen la inflamación y pueden disminuir el riesgo de progresión de EB a ACE.⁴¹ Se requieren más estudios experimentales y en seres humanos para establecer el potencial terapéutico de estos agentes.

En un estudio de Nobel y col.⁴² en 47 pacientes sometidos a endoscopia con biopsia se encontró que un incremento de la fibra dietética se asoció a un aumento de la proporción de *Firmicutes* y a una disminución de proteobacterias en el esófago. Existe poca evidencia del efecto directo de la dieta en el microbioma esofágico.

CONCLUSIÓN

Existen evidencias recientes de que el esófago normal tiene un microbioma complejo, tal y como sucede en otros sitios del tubo digestivo. El microbioma esofágico de los pacientes con ERGE, EB, ACE y EEo es diferente del de los sujetos sanos. El predominio de bacterias gramnegativas en el microbioma de pacientes con trastornos del espectro de la ERGE tiene una implicación fundamental en la patogénesis de la inflamación en la esofagitis por reflujo y EB, y probablemente en el desarrollo de ACE a través de la activación de la vía de señalización de LPS/TLR4/NF- κ B. Estos hallazgos sugieren que el uso de probióticos y antibióticos, así como de inhibidores de NF- κ B, COX-2 e iNOS, pudiera tener un efecto terapéutico mediante la modificación del microbioma alterado y subsecuentemente de la inflamación y la carcinogénesis asociadas. Se requiere un mayor número de estudios para establecer si los cambios en el microbioma esofágico son los responsables y promotores del inicio y la progresión de la enfermedad, o si la presencia del reflujo u otros factores son los que inducen los cambios en el microbioma esofágico.

REFERENCIAS

1. **Krishnan S, Alden N et al.:** Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. *Curr Opin Biotechnol* 2015;36:137-145.
2. **Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf K et al.:** A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65.
3. **Flint HJ, Scott KP, Louis P et al.:** The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):577-589.
4. **Palm NW, de Zoete MR et al.:** Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin*

- Immunol* 2015;159(2):122–127.
5. **Matsuoka, Kaanai T:** The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015;37(1):47–55.
 6. **Ohman L et al.:** Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Reports* 2013;15(5):323.
 7. **Bartlett JG:** *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin N Am* 2015;29(1).
 8. **Schwabe RF et al.:** The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11):800–812.
 9. **Gagliardi D, Makihara S, Corsi P, Wiczler M, Nakakubo S et al.:** Microbial flora of the normal esophagus. *Dis Esophagus* 1998;11(4):248–250.
 10. **Pei Z, Bini EJ, Yang L, Zhou M, Francois F et al.:** Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(12):4250–4255.
 11. **Blackett K, SS S, Cleary S, Steed H, Miller M et al.:** Macfarlane oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett’s and oesophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(11):1084–1092.
 12. **Liu N, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe et al.:** Funasaka characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett’s esophagus. *BMC Infect Dis* 2013;13:130.
 13. **Harris J, Fang R, Wagner B, Choe H, Kelly C et al.:** Schroeder esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015;10(5):e0128346.
 14. **Corning JW, Copland B, Frye AP:** The microbiome in health and disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:39.
 15. **Norder GE, Dahlen G, Ruth M, Ny L, Quiding JM et al.:** Bergquist bacterial flora of the human oral cavity, and the upper and lower esophagus. *Dis Esophagus* 2013;26(1):84–90.
 16. **Di Pilato V, Freschi G, Ringressi MN, Pallecchi L et al.:** The esophageal microbiota in health and disease. *Ann N Y Acad Sci USA* 2016;1381(1):21–33.
 17. **Fillon SA, Harris JK, Wagner BD, Kelly CJ, Stevens MJ et al.:** Novel device to sample the esophageal microbiome—the esophageal string test. *PLoS One* 2012;7(9):e42938.
 18. **Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM et al.:** Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009;137(2):588–597.
 19. **Elliott DRF, Walker AW, O’Donovan M, Parkhill J, Fitzgerald RC:** A non-endoscopic device to sample the oesophageal microbiota: a case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:32–42.
 20. **Deshpande NP, Riordan SM, Castaño RN, Wilkins MR, Kaakoush NO:** Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease. *Microbiome* 2018;6(227):1–14.
 21. **Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, Gophna U, Half EE:** Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett’s oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol* 2017;16(9):2905–2914.
 22. **Benítez A, Hoffmann C, Muir A, Dods K, Spergel J et al.:** Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome* 2015;3(23).
 23. **Norder GE, Dahlén G, Ruth M, Bergquist H, Bove M:** The cultivable bacterial flora of the esophagus in subjects with esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2018;53(6):650–656.
 24. **Boeckstaens GE et al.:** Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2014;43(1):15–25.
 25. **Hvid JF, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT et al.:** Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett’s esophagus. *N Engl J Med* 2011;365(15):1375–1383.
 26. **Rubenstein JH et al.:** Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocar-

- cinoma. *Gastroenterology* 2015;149(2):302-317e1.
27. **Sheyhidin I, Nabi G, Hasim A, Zhang R, Ainiwaer J et al.:** Overexpression of TLR3, TLR4, TLR7 and TLR9 in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011;17(32):3745-3751.
 28. **Mulder DJ, Lobo D, Mak N et al.:** Expression of toll-like receptors 2 and 3 on esophageal epithelial cell lines and on eosinophils during esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012;57(3):630-642.
 29. **Zaidi AH et al.:** Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2016;16(1):1-10.
 30. **O'Riordan J, Abdel LM, Ravi N, McNamara D, Byrne P et al.:** Proinflammatory cytokine and nuclear factor kappa-B expression along the inflammation-metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005;100(6):1257-1264.
 31. **Verbeek R, Siersema P, Ten KF, Fluiter K, Souza R et al.:** Toll-like receptor 4 activation in Barrett's esophagus results in a strong increase in COX-2 expression. *J Gastroenterol* 2014;49(7):1121-1134.
 32. **Shirvani VN, Ouatu LR, Kaur BS, Omary MB:** Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: *ex vivo* induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000;118(3):487-496.
 33. **Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS:** Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Res* 1998;58(14):2929-2934.
 34. **Yang L, Chaudhary N, Baghdadi J:** Microbiome in reflux disorders and esophageal adenocarcinoma. *Cancer J* 2014;20(3):207-210.
 35. **Yang L, Francois F:** Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res* 2012;18(8):2138-2144.
 36. **Fan YP, Chakder S, Satish RFG:** Inducible and neuronal nitric oxide synthase involvement in lipopolysaccharide-induced sphincteric dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280(1):G32-G42.
 37. **Cullen JJ, Caropreso DK, Ephgrave KS:** Effect of endotoxin on canine gastrointestinal motility and transit. *J Surg Res* 1995;58(1):90-95.
 38. **Calatayud S, García ZE, Hernández C, Quintana E, Felipe V et al.:** Downregulation of nNOS and synthesis of PGs associated with endotoxin-induced delay in gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283(6):1360-1367.
 39. **Hartojo W et al.:** Curcumin promotes apoptosis, increases chemosensitivity, and inhibits nuclear factor kappaB in esophageal adenocarcinoma. *Transl Oncol* 2010;3(2):99-108.
 40. **Akaogi J, Barker T, Kuroda Y, Nacionales DC, Yamasaki Y:** Role of non-protein amino acid L-canavanine in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006;5(6):429-435.
 41. **Kastelein F, Spaander M, Biermann K, Steyerberg E, Kuipers E et al.:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;141(6):2000-2008.
 42. **Nobel YR et al.:** Increasing dietary fiber intake is associated with a distinct esophageal microbiome. *Clin Transl Gastroenterol* 2018;9(10):2018.

Papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad celiaca

José María Remes Troche

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado, causadas por la exposición al gluten de la dieta que afecta a individuos genéticamente predispuestos.^{1,2} Esta pérdida de tolerancia al gluten que experimentan los pacientes con EC se puede desarrollar en cualquier momento a lo largo de la vida. Se estima que la prevalencia de la EC a nivel mundial varía entre 0.6 y 0.7%;³ sin embargo, en las últimas décadas se ha descrito un incremento de la incidencia de la EC, por lo que se propone la existencia de factores medioambientales (p. ej., infecciones y disbiosis) involucrados en la patogénesis de esta enfermedad.

El modelo fisiopatológico más aceptado (figura 9-1) se basa en la activación de una respuesta de la inmunidad adaptativa tras la estimulación de linfocitos T CD4⁺ a través de péptidos de gluten modificados por la enzima transglutaminasa tisular, presentados junto a moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8, y la producción de citocinas y otros mediadores proinflamatorios. La susceptibilidad genética está conferida por la presencia de los alelos de histocompatibilidad HLA-DQ2 con el heterodímero típico DQA1*0501/DQB1*0201, presente en 95% de los individuos, y el HLA-DQ8 con el heterodímero HLA-DQB1*0302, presente en el restante 5%.⁴

Aunque la presencia de estos alelos es indispensable, se requiere la interacción con otros factores medioambientales para su desarrollo. Resulta muy interesante el hecho de que estas mismas regiones contienen genes que se han relacionado

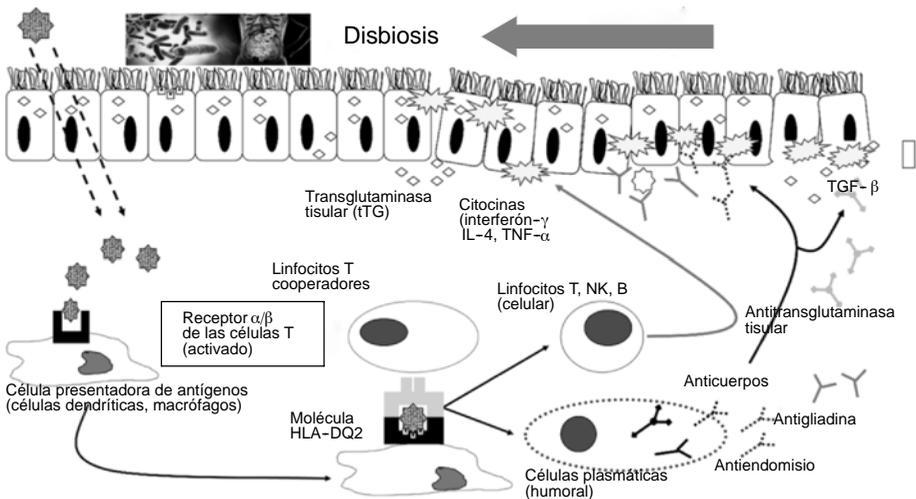


Figura 9-1. Modelo fisiopatológico actual de la enfermedad celiaca. IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; NK: linfocitos asesinos naturales; factor de crecimiento transformante beta.

con funciones inmunitarias, las cuales a su vez han sido relacionadas con la microbiota.

Por otra parte, al utilizar estudios de asociación genómica se han identificado al menos 40 *loci* diferentes no relacionados con el HLA, muchos de los cuales están asociados a la respuesta inmunitaria innata, como la activación y el desarrollo de linfocitos y la producción de interleucina (IL) 2, IL-21 y receptores tipo *toll* (específicamente TLR7 y TLR9).⁵ Parmar y col.⁶ demostraron también la asociación entre EC y la fucosiltransferasa 2 (FUT2), un gen que codifica una enzima que controla la expresión de los antígenos de los grupos sanguíneos A, B y H en el moco y las secreciones corporales, los cuales actúan como fuentes de carbón y anclaje de bacterias en el tracto gastrointestinal. Los defectos en este gen se han asociado a alteraciones de la microbiota intestinal.

ALTERACIONES ESPECÍFICAS DE LA MICROBIOTA EN PACIENTES CON TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL GLUTEN

Las evidencias actuales respecto a la relación entre la microbiota y los trastornos relacionados con el gluten son variables y diversas, dependiendo de cuál es el trastorno en cuestión. Es decir, hay alteraciones propias relacionadas con la EC

y otras asociadas a la sensibilidad al gluten/trigo no celiaca, una entidad definida por la presencia de síntomas relacionados con la ingesta de gluten/trigo en ausencia de marcadores serológicos positivos.

Microbiota y enfermedad celiaca

Es muy importante mencionar que hasta el momento los estudios no han podido identificar una firma de microbiota distintiva para la EC, por lo que la viabilidad de este enfoque sigue siendo cuestionable. Sin embargo, se han descrito múltiples alteraciones, las cuales se describen a continuación.

Debido a que la EC suele iniciarse a temprana edad, los primeros estudios que se realizaron acerca de la EC y la microbiota fueron en niños, en los que el principal cuestionamiento fue si había una disbiosis en la composición microbiana antes del inicio de los síntomas de EC o si esto era al revés: si la EC provocaba una disbiosis. Más adelante, con el avance de la tecnología, surgieron nuevos cuestionamientos, por ejemplo, si la microbiota cambiaba después de una dieta libre de gluten (DLG) en los niños con diagnóstico de EC o si luego de una DLG la microbiota era similar a la de un sujeto sano.

Un estudio realizado por el grupo de Nadal⁷ describió que en las biopsias duodenales de niños con EC activa se observaba un predominio de bacterias gramnegativas, en comparación con las de niños con DLG, pero al compararlos con niños sanos éstos mostraban un predominio de bacterias grampositivas. Al realizar un análisis a nivel taxonómico en los niños con DLG se observó una disminución significativa de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Prevotella* y *Escherichia coli*; sin embargo, al compararlos con los niños control no se observaron diferencias significativas.

Por su parte, Collado y col.⁸ estudiaron en las biopsias y la materia fecal de niños con EC y DLG, y en los niños control sanos los posibles cambios microbianos; al comparar a los niños con EC y DLG describieron una disminución significativa del género *Lactobacillus* y de la especie *Akkermansia muciniphila* en las biopsias de niños con DLG. Al analizar la abundancia relativa se observó una reducción significativa de *Staphylococcus* en la materia fecal y las biopsias, y una disminución de *Lactobacillus* y *Escherichia coli* en la biopsia duodenal. Al comparar a los niños con DLG con los niños control sanos se describió una aumentada prevalencia de *Escherichia coli* en la materia fecal y un aumento de la prevalencia de *Lactobacillus* y *Clostridioides coccooides* en la biopsia duodenal de los niños con DLG. Respecto a las abundancias relativas, se describió una disminución significativa de *Bifidobacterium* y un aumento de *Clostridioides leptum*, *Bacteroides* y *Lactobacillus* en la materia fecal, así como una elevación de *Bacteroides* y *Clostridioides leptum* en las biopsias.

Más adelante, derivado del trabajo previo, se estudió de forma específica la composición de la microbiota respecto a *Bifidobacterium* spp., tanto en la materia fecal como en las biopsias de niños; en éstas se describió una disminución de la prevalencia de *Bifidobacterium breve* y en la materia fecal se observó un aumento de *Bifidobacterium adolescentis*. Asimismo, al comparar las abundancias relativas el resultado fue el mismo para las biopsias, pero en la materia fecal se observó un aumento de *Bifidobacterium longum* y una disminución de *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium bifidum* en los niños con DLG, en comparación con los niños con EC. Al comparar a los niños con DLG con los niños control se observó una menor prevalencia de *Bifidobacterium catenulatum* y *Bifidobacterium lactis* en las biopsias, y una mayor prevalencia de *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium dentium* en la materia fecal. En cuanto a las abundancias, se observó disminución de *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium bifidum* en la materia fecal.

En otro estudio de Di Cagno y col.⁹ en niños con DLG vs. niños con EC y niños control sanos se observó una dominancia de *Enterococcus faecium* en las biopsias y una dominancia de *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* y *Lactocaseibacillus rhamnosus* en la materia fecal de niños con DLG y de niños control sanos. Únicamente se aislaron *Streptococcus macedonicus*, *Streptococcus pasteurianus*, *Pediococcus pentosaceus* y *Pediococcus acidilactici* de las biopsias, y *Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* de la materia fecal de los niños con DLG.

Respecto a los estudios de la microbiota en los pacientes adultos con EC, los resultados también son variables. Por ejemplo, Nistal y col.¹⁰ estudiaron las diferencias microbianas en la materia fecal después de una DLG tanto en los sujetos con EC como en los individuos control, y describieron una disminución significativa de la diversidad a nivel de género de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, a nivel de especie hubo una diferencia significativa de *Lactobacillus sakei* y *Bifidobacterium catenulatum* después de la DLG en los sujetos con EC. Al comparar a los pacientes control sanos que llevaron DLG con los sujetos con EC con DLG se observó un decremento significativo de *Bifidobacterium* (AB470316) en los individuos con EC después de la DLG. En un estudio similar llevado a cabo por Collado¹⁶ en personas adultas el grupo de Golfeto y col.¹¹ comparó a los sujetos con EC y DLG y los sujetos sanos, y describieron una disminución significativa de unidades formadoras de colonias por gramo de *Bifidobacterium* en los sujetos con EC con DLG asintomáticos.

Por su parte, el grupo de D'Argenio¹² comparó los resultados de los sujetos con EC, los sujetos con EC con DLG y los individuos control sanos, en los que describieron una predominancia del filo *Proteobacteria*, clase *Betaproteobacteria*, orden *Neisseriales*, familia *Neisseriaceae* y género *Neisseria* en la EC activa. Asimismo, describieron una predominancia del género *Acinetobacter* en los sujetos

con DLG y los individuos control sanos. En los sujetos con DLG hubo predominancia a nivel de los filos *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, clases *Actinobacteria* y *Gammaproteobacteria*, orden de *Actinomycetales* y *Pseudomonadales*, familias *Propionibacteriaceae*, *Prevotellaceae* y *Moraxellaceae*, y géneros *Propionibacterium* y *Acinetobacter*.

En un afán de relacionar la presencia de los síntomas de EC con la microbiota, el grupo de Wacklin¹³ analizó la microbiota duodenal de 18 pacientes con EC y la persistencia sintomática a pesar de la DLG, y de 18 sujetos con EC asintomática por DLG, en los que se describió principalmente la presencia de *Proteobacteria* en los pacientes con síntomas intestinales graves; los pacientes asintomáticos tenían una mayor cantidad de *Firmicutes*, concluyendo así una aproximación hacia el papel que juega la microbiota en la presencia de síntomas en la EC.

Recientemente Caminero y col.¹⁴ demostraron que las biopsias duodenales de pacientes con EC activa tienen una actividad proteolítica incrementada contra los sustratos de gluten que se correlaciona con una mayor abundancia de *Proteobacterias*, incluyendo *Pseudomonas*. Al usar *Pseudomonas aeruginosa* productora de elastasa como modelo se encontró una regulación positiva de PAR2 de las vías inflamatorias mediadas por el gluten en ratones C57BL/6 sin atrofia de las vellosidades. En los ratones que expresan genes de riesgo de EC la elastasa de *Pseudomonas aeruginosa* se sinergiza con el gluten para inducir una inflamación más grave que se asocia a una moderada atrofia de la vellosidad. Estos resultados demuestran que las proteasas expresadas por patógenos oportunistas tienen un impacto en las respuestas inmunitarias del huésped que son relevantes para el desarrollo de sensibilidad a los alimentos, independientemente del antígeno desencadenante.

En un estudio reciente realizado por García Mazcorro y col.¹⁵ se evaluó la composición de las microbiotas fecal y duodenal en pacientes mexicanos con EC, sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) y una población de voluntarios sanos, antes y después de cuatro semanas de una DLG. Si bien, igual que en otras poblaciones, se encontró una alta variabilidad entre los individuos estudiados, pudieron identificarse algunas poblaciones microbianas que fueron diferentes. El análisis LEFSE demostró que los pacientes mexicanos con EC tenían más concentraciones de *Novispirillum* que los otros sujetos estudiados. Para resumir los resultados de la microbiota duodenal de referencia, se encontraron diferencias significativas en la abundancia relativa de varios grupos bacterianos, las cuales no fueron suficientes para modificar los parámetros de diversidad (con excepción de los índices de diversidad de Shannon) o las producción de metabolitos, como los flavonoides, la dioxina o la riboflavina. Estos resultados sugieren que se realicen más estudios al respecto, ya que existe una amplia variación en la composición microbiana y esto depende de cada población. Incluso pudiera ser riesgoso extrapolar los resultados, por lo que se debe fomentar la concepción de esfuerzos

colaborativos para estudiar las poblaciones locales en un esfuerzo por llegar a conclusiones útiles desde los puntos de vista biológico y médico que realmente contribuyan a mejorar la salud de los pacientes con EC.¹⁶

Aunque se conoce mucho respecto a la fisiopatología de la EC, existen pocos estudios relacionados con la “historia” inmunitaria, especialmente en las etapas preclínicas de la enfermedad. Al respecto, el grupo de la Clínica Mayo reportó dos estudios en los que utilizó una base de sueros de 159 militares estadounidenses a los cuales en repetidas ocasiones se les tomó sangre. En el primer estudio se analizaron la inmunorreactividad contra los epítopes de la gliadina y su posterior seroconversión (anticuerpos antitransglutaminasa tisular de tipo inmunoglobulina A) a partir de muestras tomadas en el momento del diagnóstico de EC, dos años antes y en el momento de realizar el servicio militar.¹⁷ El resultado más importante fue el hecho de que 25% de los pacientes tuvieron seroconversión y la mediana para que esto ocurriera fue de 10.2 años. Así pues, la determinación de reactividad contra epítopes de la gliadina se presenta muchos años antes del diagnóstico de EC, y pudiera considerarse como un marcador temprano de EC en los grupos de alto riesgo. En el segundo estudio se emplearon los mismos sueros y se evaluó la respuesta inmunitaria adaptativa inducida por la microbiota intestinal de los sujetos en la etapa preclínica (antes del diagnóstico).¹⁸ Para esto midieron los niveles de inmunoglobulina G de 23 antígenos relacionados con la microbiota intestinal mediante la técnica de microarreglos (5 antígenos de *Bacteroidetes*, 11 de *Firmicutes*, 5 de *Firmicutes*-flagelina y 7 de *Proteobacteria*). Los autores demostraron que en los pacientes con EC la serorreactividad para antígenos de *Firmicutes*-flagelina es alta y ocurre en la etapa preclínica (9.2 años antes). Así pues, se abre la posibilidad de que en algunos sujetos los cambios tempranos en la microbiota intestinal jueguen un papel determinante en la fisiopatología de la EC.

En un estudio reciente se presentó por primera vez un resumen metataxonómico de pacientes con EC cuyas muestras de saliva, faringe, duodeno y material fecal fueron analizadas mediante la secuenciación de 16S.¹⁹ Los autores encontraron la presencia de cambios coordinados a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, caracterizados por un incremento de *Actinobacteria*, especialmente en la parte proximal (faringe y duodeno), un aumento de *Proteobacteria* en la parte distal (duodeno y heces) y cambios específicos en cada sitio, y demostraron la presencia de disbiosis en los pacientes con EC (cuadro 9-1). Además, describieron los efectos positivos de mantener una DLG, debido a un aumento de especies benéficas y una disminución de algunas especies, como *Betaproteobacteria*.

Microbiota y sensibilidad al gluten/trigo no celiaca

En la actualidad la SGNC se considera una entidad relacionada con una respuesta inmunitaria innata aberrante que responde a la ingesta de gluten y que no cuenta

Cuadro 9-1. Alteraciones de la microbiota, metabolitos y genes descritos en sujetos con enfermedad celiaca

Sitio	Diversidad	Cambios en la microbiota		Efecto en producción de ácidos grasos	Genes y vías metabólicas
		Incremento	Disminución		
Saliva	EC = CS	<i>Oceanivirga</i>	-	-	Aumenta la síntesis de peptidoglucanos
Faringe	EC = CS	<i>Rothia, Peptostreptococcus</i>	<i>Alloprevotella</i>	-	Aumentan las rutas alternativas para la producción de energía
Duodeno	EC en DLG > EC	<i>Rhizobiales, Xanthobacteriaceae, Enterobacteriaceae, Betaproteobacteriales,</i>		Disminuye la producción de acetato, lactato y butirato	Aumentan las rutas alternativas para la producción de energía
	EC en DLG > CS	<i>Burkholderia, Cutibacterium</i>			
Duodeno	EC < CS		<i>Haemophilus, Neisseria, Campylobacter, Delftia, Alloprevotella, Pseudomonales, Veillonella, Actinomyces</i>		Aumentan las vías proinflamatorias
	EC < CS	<i>Akkermansia, Pseudomonas, Anaerostipes, Dorea, Bacteroides, Alteromonadales, Faecalitalea</i>	<i>Betaproteobacteriales, Lactobacillus, Clostridiales, Roseburia, Bifidobacterium, Prevotella, Ruminococcaceae, Haemophilus</i>	Disminuye la producción de acetato y lactato	Aumenta la biosíntesis de lipopolisacáridos y la producción de vitamina B ₁₂

EC: enfermedad celiaca; CS: personas control sanas; DLG: dieta libre de gluten.

con un biomarcador. Si bien las proteínas relacionadas con el gluten, como la glutenina, la hordenina y la secalina, pueden ser consideradas como péptidos tóxicos, es probable que otras proteínas estén involucradas. Lo que sí es un hecho es que la expresión de varias interleucinas (IL-6, IL-17, IL-22 e interferón gam-

ma)²⁰ relacionadas con inflamación, tolerancia inmunitaria y reconocimiento de bacterias, se encuentran alteradas en los sujetos con SGNC.

Diversos estudios han demostrado que ciertos microbios pueden influir en la respuesta inmunitaria innata al gluten; la adición de *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* o *Shigella* en las células mononucleares de sangre periférica y células dendríticas influye en la producción de citocinas.^{21,22} Asimismo, las cepas de *Bifidobacterium* han demostrado que previenen la generación de péptidos tóxicos de gliadina en pruebas *in vitro*.²³ En un estudio realizado en ratas libres de gérmenes se observó que la gliadina puede ocasionar daño en la mucosa y la barrera intestinal en ausencia de microbios,²⁴ acompañado por un aumento de CD4⁺.

Por otro lado, se sabe que la función de la barrera intestinal es regulada por el complejo epitelial apical, el cual se compone de proteínas que forman las uniones estrechas y las uniones adherentes. Las proteínas que forman las uniones estrechas incluyen la ocludina, la claudina y otras moléculas de adhesión especializadas en la interacción transmembranal de proteínas y células adyacentes.²⁵ Se ha demostrado que la función del epitelio intestinal puede resultar afectada por la gliadina, debido a liberación de zonulina,²⁶ la cual regula de forma inversa las uniones estrechas y, por tanto, incrementa la permeabilidad intestinal;²⁷ se sabe que la gliadina es capaz de inducir apoptosis²⁸ e incrementar el estrés oxidativo.²⁹ En un estudio se comparó la permeabilidad intestinal en biopsias duodenales de sujetos con SGNC y sujetos sanos después de la ingestión de gluten, y se encontró un aumento de la permeabilidad a los 30 y los 120 min.³⁰ Asimismo, en los sujetos sanos se observó una mayor producción de IL-10 que en los pacientes con SGNC.

Un estudio en ratas gnotobióticas demostró que la bioactividad de ciertos tipos de microbiota, como *Pseudomonas aeruginosa*, realiza una deamidación de los péptidos, lo cual favorece la translocación de la barrera mucosa teniendo incrementada toxicidad; por otro lado, al estudiar los *Lactobacillus* se observó un metabolismo rápido y efectivo de gluten, generando péptidos más pequeños y, en concordancia, menor toxicidad, por lo que se concluyó que podría tener un papel protector.^{31,32} Resulta muy interesante esta observación, ya que en el estudio realizado por García Mazcorro y col.¹⁶ en pacientes mexicanos con SGNC se demostró que el género *Actinobacillus* y la familia *Ruminococcaceae* predominaron en las microbiotas duodenal y fecal de los pacientes con SGNC. Curiosamente, las muestras pareadas de pacientes con SGNC mostraron un incremento significativo en *Pseudomonas* duodenales después de que los pacientes se mantuvieron cuatro semanas con una DLG. Este hallazgo (inesperado) de una mayor abundancia de *Pseudomonas* en algunos pacientes durante la DLG merece una atención especial. Por ejemplo, es incierto si el aumento de *Pseudomonas* es beneficioso o no para la integridad de la mucosa duodenal. Los médicos a menudo asocian la presencia de *Pseudomonas* con enfermedades, debido a la naturaleza patógena de algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y otras espe-

cies. Sin embargo, *Pseudomonas* es un género bacteriano altamente variable que incluye miles de cepas no patógenas y altamente divergentes que habitan en una amplia variedad de entornos.³³ Desafortunadamente, muy pocos estudios han prestado atención a las *Pseudomonas* nativas asociadas al intestino.³⁴⁻³⁷ El hallazgo de que una DLG se asocia a una mayor abundancia de *Pseudomonas* en el duodeno podría explicarse mediante al menos dos hipótesis. Primera, el gluten puede llevar a un estado inmunitario dado en la mucosa que interfiere negativamente con la presencia de *Pseudomonas* autóctonas, lo que explica la menor abundancia al inicio del estudio. Segunda, algunos miembros de *Pseudomonas* pueden actuar como un microbio protector, y su baja abundancia puede provocar un estado más sensible a los alérgenos de la dieta.

Recientemente se describió que la ingesta de pan de trigo transgénico con bajo contenido de gliadina produce una abundancia significativamente menor de algunos géneros intestinales, como *Oscillospira*, *Dorea*, *Blautia*, *Bacteroides*, *Coproccoccus* y *Collinsella*, y una abundancia significativamente mayor de los géneros de *Roseburia* y *Faecalibacterium*.³⁸ Así pues, el consumo de pan con bajo contenido de gliadina propicia cambios potencialmente positivos en la composición de la microbiota intestinal, aumentando las bacterias productoras de butirato y favoreciendo un perfil microbiano que se sugiere que tiene un papel clave en el mantenimiento o la mejora de la permeabilidad intestinal.

PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SINBIÓTICOS, Y ENFERMEDAD CELIACA

Igual que en otros campos de la gastroenterología, el uso de probióticos con fines terapéuticos en la EC se está explorando. Como se mencionó, los lactobacilos y las bifidobacterias se consideran esenciales en la microbiota intestinal y sus efectos beneficiosos para la salud humana son diversos, por lo que se han utilizado ampliamente en la formulación de productos probióticos. A partir de modelos animales se postula que los probióticos podrían utilizarse en el contexto de la EC, ya que algunas cepas podrían reducir significativamente la digestión del gluten, además de disminuir la citotoxicidad y la respuesta proinflamatoria.

No obstante, la evidencia clínica en seres humanos con EC es muy escasa. En un ensayo clínico controlado con placebo Stefanolo J. P. y col.³⁹ evaluaron si el uso de *Bifidobacterium infantis* NLS-SS durante tres semanas producía mejoría sintomática y cambios en la microbiota de 18 pacientes celíacos. En el análisis por protocolo el probiótico fue mejor que el placebo para lograr una mejoría sintomática ($p = 0.04$; Wilcoxon). Por otra parte, la administración de *Bifidobacterium infantis* se asoció a un incremento de la abundancia de *Enterobacteriaceae*

y una disminución de *Ruminococcus* sp., *Bifidobacterium adolescentis* y *Streptococcus infantis*. Se trató de uno de los primeros estudios en EC que demostró mejoría clínica y cambios en la microbiota después de una cepa específica de probióticos.

Los prebióticos se definen como un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped para conferir un beneficio para la salud, por ejemplo, estimulando uno o más grupos de bacterias intestinales. Los ejemplos de prebióticos incluyen la inulina y los fructooligosacáridos que están presentes en alimentos como los ajos, las cebollas, las alcachofas y otros. Drabinska y col.⁴⁰ informaron que un prebiótico, la inulina enriquecida con oligofructosa, aumentó significativamente el recuento de bifidobacterias en el intestino de niños con EC sin efectos adversos. La combinación de un prebiótico con un probiótico se la denomina sinbiótico. Demiroren y col.⁴¹ informaron que los niños con EC potencial que recibieron suplementos con sinbióticos que contienen una multicepa de *Lactobacillus* y bifidobacterias durante 20 días mostraron una disminución de los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa tisular, en comparación con un grupo de control. Igual que con los probióticos, son necesarios más estudios clínicos que demuestren la eficacia de los presinbióticos y los sinbióticos en el contexto de la EC.

CONCLUSIONES

No hay duda del papel fundamental que desempeña la microbiota en la génesis de la EC y otros trastornos relacionados con el gluten, lo cual ha llevado a pensar que entre los nuevos biomarcadores para la EC se deberían incluir la composición de la microbiota intestinal y los perfiles de micro-RNA específico. Sin embargo, los estudios hasta el momento no han podido identificar una firma de microbiota distintiva para la EC, por lo que la viabilidad de este enfoque sigue siendo cuestionable. El uso de modelos animales y el desarrollo de ensayos clínicos son necesarios para poder modular la microbiota intestinal de los pacientes con EC.

REFERENCIAS

1. **Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al.:** Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten-related disorders. *Nutrients* 2013;5(10):3839-3835.
2. **Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al.:** The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
3. **Singh P, Arora A, Strand TA et al.:** Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(6):823-836.
4. **Sollid L, Thorsby E:** HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role

- in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105:910-922.
5. **Trynka G, Hunt KA, Bockett NA et al.:** Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Gen* 2011;43:1193-1201.
 6. **Parmar A, Alakulppi N, Paavola SP et al.:** Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population. *Tissue Antigens* 2012;80:488-493.
 7. **Nadal I, Donat E, Ribes KC, Calabuig M, Sanz Y:** Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 12): 1669-1674.
 8. **Collado MC, Donat E, Ribes KC, Calabuig M, Sanz Y:** Imbalances in faecal and duodenal *Bifidobacterium* species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol* 2008;8:232.
 9. **Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I et al.:** Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol* 2011;11: 219.
 10. **Nistal E, Caminero A, Vivas S et al.:** Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie* 2012;94(8): 1724-1729.
 11. **Golfetto L, de Senna FD, Hermes J, Beserra BT, França FS et al.:** Lower *Bifidobacteria* counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol* 2014; 51(2):139-143.
 12. **D'Argenio V, Casaburi G, Precone V et al.:** Metagenomics reveals dysbiosis and a potentially pathogenic *A. flavescens* strain in duodenum of adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2016;111(6):879-890.
 13. **Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K et al.:** Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2014;109(12):1933-1941.
 14. **Caminero A, McCarville JL, Galipeau HJ et al.:** Duodenal bacterial proteolytic activity determines sensitivity to dietary antigen through protease-activated receptor-2. *Nat Commun* 2019;10(1):1198.
 15. **García MJF, Rivera GX, Cobos QOJ et al.:** First insights into the gut microbiota of Mexican patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2018;10(11).
 16. **García MJF, Noratto G, Remes TJM:** The effect of gluten-free diet on health and the gut microbiota cannot be extrapolated from one population to others. *Nutrients* 2018;10(10).
 17. **Choung RS, Krishna K, Marietta E et al.:** Immune recognition of epitopes derived from gliadins and tissue transglutaminase precede tTG-IgA positivity in people who develop celiac disease. *Gastroenterology* 2020;158(6):S-217.
 18. **Choung RS, Marietta E, Discepolo V et al.:** Seroreactivity to *Firmicutes flagellin* precedes the development of celiac disease. *Gastroenterology* 2020;20(58 Suppl 1).
 19. **Arcila GJE, Loría KV, Ramírez de Molina A, Carrillo de Santa PE, Marcos ZLJ:** A comprehensive map of microbial biomarkers along the gastrointestinal tract for celiac disease patients. *Front Microbiol* 2022;13:956119.
 20. **Sapone A, Lammers KM, Casolaro V et al.:** Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011;9:23.
 21. **De Palma G, Cinova J, Stepankova R, Tuckova L, Sanz Y:** Pivotal advance: *Bifidobacteria* and gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the proin-

- flammatory milieu of celiac disease. *J Leukoc Biol* 2010;87:765–778.
22. **De Palma G et al.:** Modulation of phenotypic and functional maturation of dendritic cells by intestinal bacteria and gliadin: relevance for celiac disease. *J Leukoc Biol* 2012;92:1043–1054.
 23. **Laparra JM, Sanz Y:** *Bifidobacteria* inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. *J Cell Biochem* 2010;109:801–807.
 24. **Stepánková R, Tlaskalova HH, Sinkora J, Jodl J, Fric P:** Changes in jejunal mucosa after long-term feeding of germfree rats with gluten. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:551–557.
 25. **Nusrat A, Parkos CA, Verkade P et al.:** Tight junctions are membrane microdomains. *J Cell Sci* 2000;113:1771–1781.
 26. **Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS et al.:** Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003;52:218–223.
 27. **Fasano A, Not T, Wang W et al.:** Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;355:1518–1519.
 28. **Pizzuti D, Bortolami M, Mazzon E et al.:** Transcriptional downregulation of tight junction protein ZO-1 in active coeliac disease is reversed after a gluten-free diet. *Dig Liver Dis* 2004;36:337–341.
 29. **Barshack I, Goldberg I, Chowers Y, Weiss B, Horowitz A et al.:** Immunohistochemical analysis of candidate gene product expression in the duodenal epithelium of children with coeliac sprue. *J Clin Pathol* 2001;54:684–688.
 30. **Holon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrero A et al.:** Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients* 2015;7:1565–1576.
 31. **Caminero A, Galipeau HJ, McCarville J et al.:** Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology* 2016;151:670–683.
 32. **Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S et al.:** Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *Am J Pathol* 2015;185:2969–2982.
 33. **Silby MW, Winstanley C, Godfrey SAC, Levy SB, Jackson RW:** *Pseudomonas* genomes: diverse and adaptable. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35:652–680.
 34. **Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC et al.:** Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol* 2014;14:325.
 35. **Mao B, Li D, Zhao J et al.:** *In vitro* fermentation of lactulose by human gut bacteria. *J Agric Food Chem* 2014;62:10970–10977.
 36. **Petriz BA, Castro AP, Almeida JA et al.:** Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genom* 2014;15:511.
 37. **Scales BS, Dickson RP, Li Puma JJ, Huffnagle GB:** Microbiology, genomics, and clinical significance of the *Pseudomonas fluorescens* species complex, an unappreciated colonizer of humans. *Clin Microbiol* 2014;27:927–948.
 38. **Haro C, Villatoro M, Vaquero L et al.:** The dietary intervention of transgenic low-gliadin wheat bread in patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS) showed no differences with gluten-free diet (GFD) but provides better gut microbiota profile. *Nutrients* 2018;10(12):1964.
 39. **Stefanolo JP, Smecuol E, Constante M et al.:** Tu1460 *Bifidobacterium infantis* NLS-SS shifts fecal microbiota in symptomatic celiac patients on long-term gluten-free diet. *Gastroenterology* 2019;158(6):S-116.
 40. **Drabinska N, Jarocka CE, Mariewicz H, Krupa KU:** The effect of oligofructose-en-

riched inulin on faecal bacterial counts and microbiota associated characteristics in celiac disease children following a gluten-free diet: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2018;10:201.

41. **Demiroren K:** Can a synbiotic supplementation contribute to decreasing anti-tissue transglutaminase levels in children with potential celiac disease? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23:397-404.

Microbiota gástrica en enfermedad acidopéptica

Genaro Vázquez Elizondo

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista biológico, el cuerpo humano, lejos de ser un conjunto de órganos y sistemas, es un conjunto de microecosistemas complejos en el que coexisten una variedad de microbios, incluyendo bacterias, hongos, eucariontes y virus. Este conjunto de organismos es conocido como microbiota. Cuando se tomaron en consideración los genes de dichos organismos se acuñó el término microbioma, que con frecuencia es empleado para denotar la microbiota humana.¹ Estos microecosistemas coexisten y se mantienen en equilibrio gracias a diferentes mecanismos, existen incluso en lugares que hasta hace poco eran considerados “inviabiles” para su supervivencia, como la mucosa gástrica.² No obstante, el descubrimiento y aislamiento de *Helicobacter pylori* propició un cambio de paradigma, permitiendo entender cómo el desequilibrio entre el microbioma y el hospedero en el estómago resulta en la aparición de patologías gástricas como la enfermedad ulceropéptica o el cáncer gástrico.³ En el presente capítulo se aborda este microecosistema gástrico y cómo es que su desequilibrio repercute en la aparición de la enfermedad acidopéptica.

MICROBIOMA GÁSTRICO

El microecosistema que comprende el microbioma gástrico está compuesto por la combinación de *Helicobacter pylori* y otros comensales.⁴

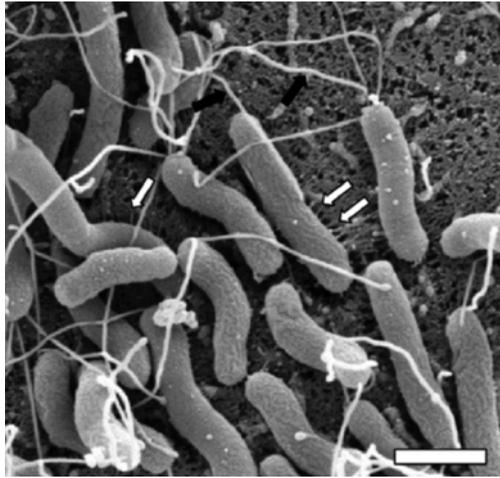


Figura 10-1. *Helicobacter pylori* en contacto con células del epitelio humano a través de un microscopio de electrones de alta resolución. Tomado de la referencia 26.

Helicobacter pylori

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* en 1982 por Marshall y Warren cambió el concepto que sostenía que la mucosa gástrica era un ambiente estéril.³ Esta bacteria gramnegativa, de aspecto espiral y flagelada (figura 10-1), usualmente coloniza la mucosa gástrica en la niñez y se estima que afecta a cerca de 50% de la población mundial,⁵ causando diferentes grados de inflamación de la mucosa (gastritis), úlcera péptica y adenocarcinoma.^{6,7} Aunque en los países desarrollados se ha observado un declive de la prevalencia de esta infección, en los países en vías de desarrollo se han reportado tasas de prevalencia de hasta 80%.⁸ En México la tasa de seroprevalencia descrita es de aproximadamente 60 a 70% de la población.⁹ Tras la colonización por *Helicobacter pylori*, ésta se convierte en la especie dominante del microbioma gástrico,¹⁰ ya que cuenta con mecanismos específicos que le permiten adaptarse al ambiente hostil ácido del estómago. Los mecanismos descritos al respecto incluyen:

1. Secreción y actividad de la ureasa.
2. Penetración en la capa de moco de la mucosa gástrica (empleando el flagelo y su forma espiral, así como enzimas mucolíticas).
3. Su adhesión a la superficie epitelial por medio de adhesinas específicas para receptores en el epitelio gástrico.^{11,12}

Así, estos mecanismos le confieren ventaja y le permiten convertirse en una especie dominante en el microbioma gástrico de los sujetos afectados. Aunque no se

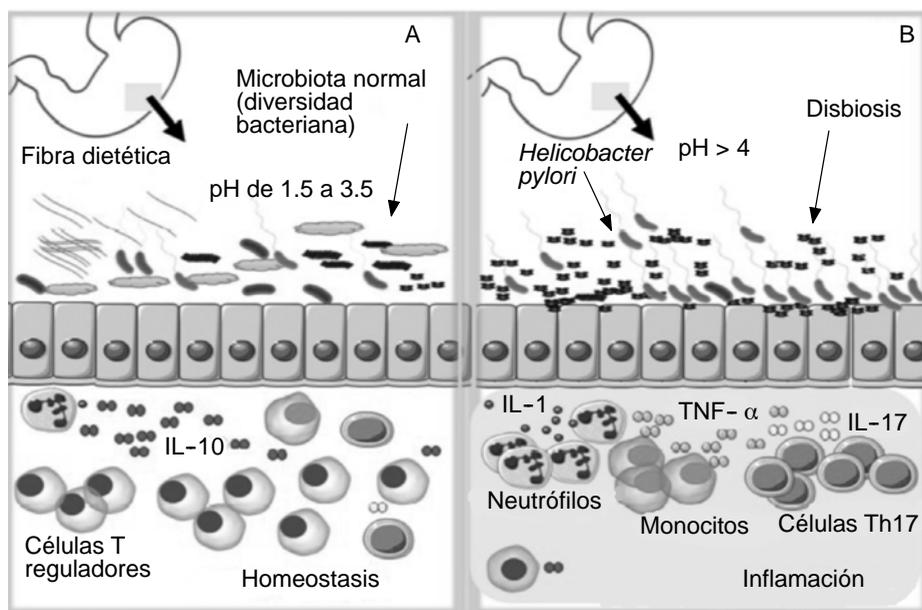


Figura 10-2. Ilustración de la disbiosis del microbioma gástrico y sus potenciales efectos en la interacción huésped/hospedero. IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; Th: células T cooperadoras. Tomado de la referencia 13.

entiende por completo este fenómeno,¹³ ante esta colonización se ha apreciado que la abundancia y la diversidad de otras especies se ve reducida, condicionando una alteración de la interacción entre el huésped y el hospedero, lo que se considera como una disbiosis en la mucosa gástrica (figura 10-2). El impacto de este fenómeno se explicará en la siguiente sección, que describe la relación con la presencia de úlceras pépticas.

Comensales de la mucosa gástrica

La determinación de la composición del microbioma gástrico ha sido un reto, debido a que se ha demostrado que existe un microbioma "local" (presente en la mucosa) y un microbioma en el "jugo" gástrico (microbioma "invitado"), que pueden encontrarse transitoriamente (sea por ingesta o por ser parte del microbioma de la cavidad oral que migra con la misma motilidad o la ingesta).^{4,14,15} Aunque resulta complejo ser categórico en cuanto a la composición, ya que puede variar respecto a la presencia de *Helicobacter pylori* o ser causa de los cambios en la mucosa gástrica, en los años recientes la secuenciación por medio de 16S RNA ribosomal (una técnica de secuenciación del RNA de un segmento relativamente

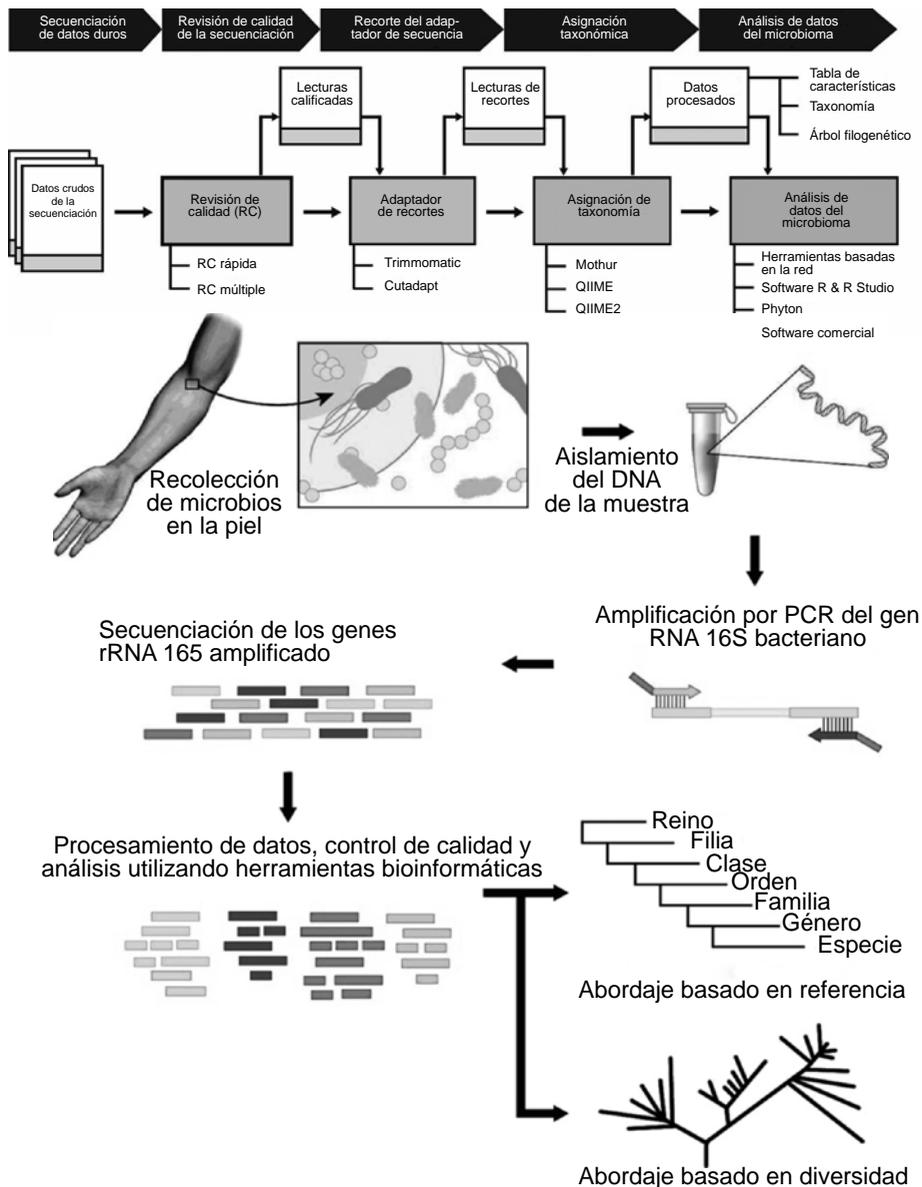


Figura 10-3. Representación de la secuenciación de 16S RNA ribosomal. **A.** Control del proceso. **B.** Proceso global. Adaptado de las referencias 27 y 28.

constante y corto en las bacterias) (figura 10-3) ha permitido identificar con mayor claridad las diferentes especies prevalentes en el estómago, determinando en general que en el jugo gástrico las especies dominantes son de las familias de *Fir-*

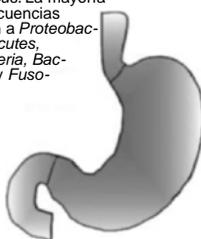
micutes, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*, mientras que en la mucosa gástrica las familias incluyen *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* y *Proteobacteria* (incluyendo *Helicobacter pylori*).¹⁰ Esto es interesante, ya que se ha demostrado que la composición del microbioma gástrico es relativamente similar en los individuos de diferentes etnias y áreas geográficas.^{16,17} Por otra parte, otros estudios han demostrado que en ciertos individuos la composición del microbioma también incluye los géneros *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Clostridioides*, *Haemophilus* y *Streptococcus*.¹⁸⁻²⁰ Esto ilustra que el microbioma gástrico es altamente variable y dinámico, y que en su constitución influyen múltiples factores, como son la edad, el uso de medicamentos (en especial inhibidores de la secreción ácida), el consumo de fármacos y la misma presencia de *Helicobacter pylori*.²¹ Uno de los estudios más grandes hasta la fecha ha identificado un total de 554 especies en el estómago, lo que ilustra el punto anterior.²²

ALTERACIONES DEL MICROBIOMA EN LA ENFERMEDAD ACIDOPÉPTICA

La relación entre la presencia de la enfermedad ulcerosa péptica y *Helicobacter pylori* se encuentra bien establecida y con ciertos patrones de presentación consistentes (figura 10-4). El patrón clínico-endoscópico más frecuente frente a la

Sin diferencias en la composición de la comunidad gástrica en ausencia o presencia de *H. pylori*

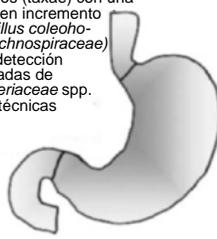
Además de *H. pylori* se detectan en el estómago *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* y *Stomacoccus*. La mayoría > 1 800 secuencias pertenecen a *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacterias*



Estómago normoacídico e hiperacídico

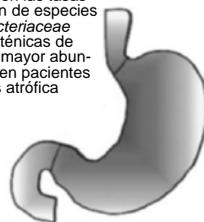
Infectado por *H. pylori*
No infectado por *H. pylori*

Disminución de la diversidad bacteriana comparando gastritis crónica con metaplasia intestinal y cáncer gástrico. Seis grupos (taxae) con una tendencia en decremento de gastritis crónica hacia cáncer gástrico (2 TM), 2 *Proporphyromonas* sp., *Neisseria* sp. y *Streptococcus sinensis* y dos grupos (taxae) con una tendencia en incremento (*Lactobacillus coleohominis* y *Lachnospiraceae*). Tasas de detección incrementadas de *Bifidobacteriaceae* spp. utilizando técnicas de cultivo



Estómago hipoacídico inducido por *H. pylori* ↓↓
Atrofia
Metaplasia intestinal
Cáncer gástrico de tipo intestinal

Incremento de bacterias no-*H. pylori* utilizando técnicas de cultivo con un número y composición bacteriana idénticos. Incremento en las tasas de detección de especies de *Bifidobacteriaceae* empleando técnicas de cultivo, con mayor abundancia que en pacientes con gastritis atrófica



Tratamiento con supresión ácida
Estómago hipoacídico ↓↓↓

Tratamiento con IBP
Tratamiento con ARH₂

Editorial Alfili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 10-4. Patrones de presentación ante la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y tratamiento médico. IBP: inhibidor de la bomba de protones. Referencia 23.

Cuadro 10-1. Factores de virulencia asociados a patología digestiva en *Helicobacter pylori*

Factor de virulencia	Función	Polimorfismos clave/alelos/variantes	Asociación con enfermedades gástricas
Ureasa	Neutraliza la acidez gástrica convirtiendo la ureasa en amonio con carga base. Induce daño inflamatorio al epitelio gástrico por medio de la activación de varias células inmunitarias	-	Esencial para la colonización bacteriana y las siguientes etapas patogénicas de <i>H. pylori</i>
BabA	Facilita la adhesión de <i>H. pylori</i> a las células epiteliales gástricas	BabA-L: actividad de enlace LE BabA-H: muestra actividad de enlace LE BabA-ve: sin actividad de enlace LE	Asociado con gran daño a la mucosa gástrica y a cáncer gástrico Asociado con daño moderado a la mucosa gástrica
CagA	Proteína de virulencia que altera la señalización celular del hospedero	ESS-CagA (EPIYA-D) se enlaza con mayor fuerza con SHP2 que el tipo WSS y potencialmente activa las cascadas de mutación K636N	Asociado positivamente con enfermedades gástricas agresivas
CagL	Proteína tipo IV del sistema secretor (TFSS) que se enlaza con el receptor de integrina B1 en la célula del hospedero	Polimorfismo Y58/E59	Riesgo incrementado de patología grave, así como de cáncer gástrico
VacA	Toxina formadora de poros que induce vacuolación, daño mitocondrial y muerte celular	vacA s1m vacA c1 y d1	Riesgo elevado de lesiones gástricas precancerosas Riesgo incrementado de cáncer gástrico
DupA	Proteína promotora de úlcera duodenal	-	Riesgo incrementado de úlcera duodenal
OipA	Aumenta la secreción de IL-8 e induce inflamación	Estado funcional encendido de OipA	Riesgo incrementado de úlcera péptica y cáncer gástrico
HPnc4160	RNA no codificador que regula la expresión de la proteína de membrana (OMP) y CagA	Repetición de T presente en la vía de HPnc4r160	Silencia HPnc4160, resultando en una expresión incrementada de OMP y CagA

Tomado de la referencia 29.

infección por *Helicobacter pylori* y la presencia de úlceras es la gastritis antral con úlceras duodenales.²³ No obstante, los desenlaces clínicos en diferentes estudios no son completamente consistentes y no todos los pacientes presentan úlce-

ras ante el fenómeno de “desplazamiento del microecosistema” que induce la infección por *Helicobacter pylori*. Esta discrepancia se explica en parte por los factores de virulencia particulares de ciertas especies de *Helicobacter pylori* más que por la presencia o la composición de los comensales de la mucosa gástrica (cuadro 10-1). Del mismo modo que la composición del microbioma gástrico es muy dinámica y está influida por diferentes factores, como la dieta, el uso de medicamentos o el estilo de vida, en el contexto de las alteraciones inducidas por *Helicobacter pylori* estos factores juegan un papel en la generación de patrones de afectación gástrica y enfermedades digestivas (figura 10-5). En este mismo sentido, la disbiosis intestinal (más allá del estómago) tiene un papel significativo, pues se ha demostrado que la reducción de la abundancia de las especies de *Bifidobacterium* se asocia a la presencia de úlceras y de patología gástrica, posiblemente por alteraciones de la regulación inmunitaria.²⁴ Es interesante mencionar que la erradicación de *Helicobacter pylori* restituye el microbioma gástrico

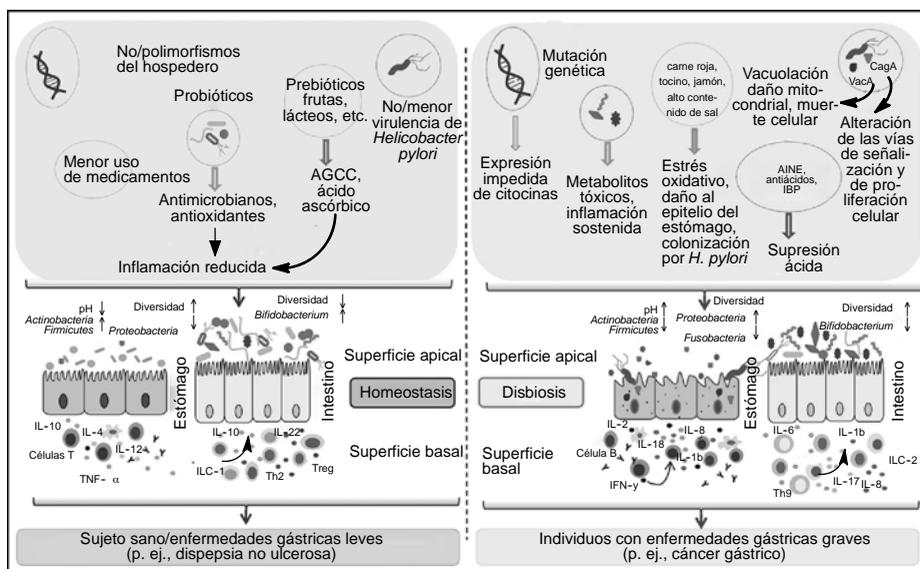


Figura 10-5. Impacto del *Helicobacter pylori* y otros factores en el modelo de enfermedades digestivas. La inflamación gástrica se mantiene bajo control debido a la interacción del sistema inmunitario con el microbioma gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* induce un desequilibrio en este balance (donde interfieren los factores de virulencia), induciendo un fenómeno de disbiosis local y alteración del pH intraluminal. En esta situación, este fenómeno adicionado a otros factores ambientales (como el uso de antiinflamatorios no esteroideos) incrementa el fenómeno inflamatorio. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; Treg: células T reguladoras; ILC: célula linfocitoide innata; IL: interleucina; IFN- γ : interferón gamma; Th: células T cooperadoras. Tomado de la referencia 29.

y la disbiosis en los sujetos no colonizados por la bacteria,²⁵ revirtiendo putativamente sus efectos nocivos en la fisiología gástrica.

CONCLUSIONES

El microbioma gástrico es uno de los microecosistemas más dinámicos estudiados hasta ahora en las patologías digestivas. Pese a la abundancia de especies, la colonización por *Helicobacter pylori* induce un fenómeno disbiótico que, en combinación con factores propios de la bacteria, ambientales y de estilo de vida puede inducir la presencia de enfermedad acidopéptica. Más aún, las evidencias incipientes sugieren que este microecosistema disbiótico se interrelaciona con el resto del microbioma intestinal. La erradicación de este patógeno tiene efectos benéficos en múltiples enfermedades digestivas, por lo que sigue constituyendo una herramienta invaluable para el tratamiento de los pacientes.

REFERENCIAS

1. **Young VB:** The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *Br Med J* 2017;356:j831.
2. **Pereira MJ, Ferreira RM, Machado JC et al.:** The influence of the gastric microbiota in gastric cancer development. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2021;50-51:101734.
3. **Marshall BJ, Warren JR:** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
4. **Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D et al.:** The gastric and intestinal microbiome: role of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:42.
5. **Zheng W, Zhu Z, Ying J et al.:** The effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric microbiota in children with duodenal ulcer. *Front Microbiol* 2022;13:853184.
6. **Pellicano R, Ribaldone DG, Fagoonee S et al.:** A 2016 panorama of *Helicobacter pylori* infection: key messages for clinicians. *Panminerva Med* 2016;58:304-317.
7. **Choi IJ, Kim CG, Lee JY et al.:** Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med* 2020;382:427-436.
8. **Segal I, Ally R, Mitchell H:** *Helicobacter pylori*-an African perspective. *QJM* 2001;94: 561-565.
9. **Bosques PFJ, Tijerina MR, Pérez PGI et al.:** Comparison of *Helicobacter pylori* prevalence in symptomatic patients in northeastern Mexico with the rest of the country: its association with gastrointestinal disease. *Arch Med Res* 2003;34:60-63.
10. **Bik EM, Eckburg PB, Gill SR et al.:** Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:732-737.
11. **Stingl K, Altendorf K, Bakker EP:** Acid survival of *Helicobacter pylori*: how does urease activity trigger cytoplasmic pH homeostasis? *Trends Microbiol* 2002;10:70-74.
12. **Kao CY, Sheu BS, Wu JJ:** *Helicobacter pylori* infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J* 2016;39:14-23.

13. **Espinoza JL, Matsumoto A, Tanaka H et al.:** Gastric microbiota: an emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies. *Cancer Lett* 2018;414:147-152.
14. **Schulz C, Schutte K, Koch N et al.:** The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut* 2018;67:216-225.
15. **Bassis CM, Erb DJR, Dickson RP et al.:** Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio* 2015;6:e00037.
16. **Engstrand L, Lindberg M:** *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:39-45.
17. **Delgado S, Cabrera RR, Mira A et al.:** Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb Ecol* 2013;65:763-772.
18. **Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA et al.:** Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo)* 2007;62:47-54.
19. **Vuik F, Dicksved J, Lam SY et al.:** Composition of the mucosa-associated microbiota along the entire gastrointestinal tract of human individuals. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7:897-907.
20. **Rajilic SM, Figueiredo C, Smet A et al.:** Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:582-602.
21. **Zhang S, Shi D, Li M et al.:** The relationship between gastric microbiota and gastric disease. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:391-396.
22. **Mailhe M, Ricaboni D, Vitton V et al.:** Repertoire of the gut microbiota from stomach to colon using culturomics and next-generation sequencing. *BMC Microbiol* 2018;18:157.
23. **Schulz C, Schutte K, Malferteiner P:** *Helicobacter pylori* and other gastric microbiota in gastroduodenal pathologies. *Dig Dis* 2016;34:210-216.
24. **Devi TB, Devadas K, George M et al.:** Low *Bifidobacterium* abundance in the lower gut microbiota is associated with *Helicobacter pylori*-related gastric ulcer and gastric cancer. *Front Microbiol* 2021;12:631140.
25. **Guo Y, Zhang Y, Gerhard M et al.:** Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut* 2020;69:1598-1607.
26. **Haley KP, Gaddy JA:** *Helicobacter pylori*: genomic insight into the host-pathogen interaction. *Int J Genomics* 2015;2015:386905.
27. **Grogan MD, Bartow McKenney C, Flowers L et al.:** Research techniques made simple: profiling the skin microbiota. *J Invest Dermatol* 2019;139:747-752.
28. **Ibal JC, Park YJ, Park MK et al.:** Review of the current state of freely accessible web tools for the analysis of 16S rRNA sequencing of the gut microbiome. *Int J Mol Sci* 2022;23.
29. **Alexander SM, Retnakumar RJ, Chouhan D et al.:** *Helicobacter pylori* in human stomach: the inconsistencies in clinical outcomes and the probable causes. *Front Microbiol* 2021;12:713955.

Microbiota intestinal en el síndrome de intestino irritable

*Ramón Carmona Sánchez, Octavio Gómez Escudero,
Daniel I. Carmona Guerrero*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno de la interacción cerebro-intestino diagnosticado con más frecuencia en la práctica clínica, que se caracteriza por dolor o malestar abdominal asociado a alteraciones del hábito intestinal y a otros síntomas, como distensión y sensación de inflamación abdominal, evacuación incompleta, urgencia, pujo y tenesmo.^{1,2}

Igual que todo síndrome, este conjunto de síntomas tienen un origen multifactorial, lo que ha dificultado el desarrollo de opciones terapéuticas efectivas para el control sintomático y para mejorar la calidad de vida de las personas que lo padecen.³

La microbiota es la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado.⁴ La microbiota gastrointestinal desempeña un papel fundamental para modular varias funciones digestivas, como la motilidad, la secreción, el flujo sanguíneo, la nutrición y el equilibrio energético, la permeabilidad intestinal, la inmunidad de la mucosa, la sensación visceral e incluso el comportamiento. Por esto el interés por la microbiota y su relación con múltiples enfermedades ha crecido de forma exponencial en los últimos años, y el SII destaca en este punto.

Conforme se han desarrollado más y mejores evidencias acerca del posible papel de la microbiota y sus alteraciones en la fisiopatología del SII, más se ha consolidado como un posible blanco terapéutico, por lo que ha surgido opciones orientadas a su modificación.

MICROBIOTA INTESTINAL NORMAL

La microbiota intestinal humana es un ecosistema complejo, dinámico y especialmente heterogéneo compuesto por una miríada de microorganismos que interactúan entre sí y con el huésped.⁵ La presencia de microbios en la placenta y el líquido amniótico sugiere que todo inicia con la colonización del feto en el útero por parte de proteobacterias.⁶ La composición del ecosistema microbiano intestinal cambia rápidamente en la primera infancia, se estabiliza en los adultos y se deteriora en la vejez. Por ejemplo, el filo *Bacteroidetes* predomina en la juventud y disminuye en la edad adulta, mientras que con el filo *Firmicutes* ocurre lo contrario. Los ancianos muestran una alta prevalencia de *Clostridioides* spp. y *Escherichia coli*, y un menor número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Esta evolución de la microbiota puede resultar modificada por múltiples factores a lo largo de la vida, como el lugar de residencia, el medio ambiente, la dieta, la exposición a medicamentos (en especial antibióticos) y otros múltiples factores intrínsecos o extrínsecos.⁷ En el adulto promedio el tubo digestivo aloja más de 1 000 especies de microorganismos, que incluyen bacterias, hongos, arqueas, virus y protozoarios. La microbiota intestinal está compuesta por más de 10^{14} bacterias (10 veces más que el número total de células del cuerpo humano) y el microbioma incluye más de 150 veces más genes que el genoma humano. Los principales filos de bacterias intestinales en los seres humanos son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*.⁸ Hasta 75% de las especies bacterianas gastrointestinales se encuentran en 50% de los individuos, lo que indica una microbiota central común en la mayor parte de la población. Existen dos poblaciones distintas de microbiota gastrointestinal: la luminal (ML) y la mucosa. La ML varía en las diferentes porciones del tubo digestivo y puede ser modificada por factores externos, como la dieta, los medicamentos, la edad y las enfermedades concomitantes. Por su parte, la microbiota mucosa es más estable y desempeña un papel importante en la relación con los tejidos circunvecinos, donde interactúa con células enteroendocrinas e inmunitarias. Aunque hasta ahora no es posible definir “una” microbiota normal, hay cada vez más evidencia de lo que es una microbiota diversa, estable y funcional.

MICROBIOTA INTESTINAL EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El análisis comparativo de la microbiota deja claro que su composición en los pacientes con SII difiere significativamente de la de los sujetos sanos. En general

los individuos con SII muestran una abundancia relativa de bacterias proinflamatorias, tienen un incremento de dos veces la relación *Firmicutes-Bacteroidetes* y muestran menos especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, en comparación con los controles.^{9,10} En la ML se ha informado una disminución de *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes* y *Faecalibacterium prausnitzii*, así como aumento de *Firmicutes*. Otras alteraciones incluyen elevación de las concentraciones de *Ruminococcaceae* spp., *Dorea* spp. y filotipos de *Clostridioides*. En la microbiota mucosa se ha reportado una disminución de las formas de *Actinobacteria* y *Bifidobacterium*. También se han identificado distintos microtipos intestinales vinculados a patrones de gases en el aliento de pacientes con SII con predominio de estreñimiento y con predominio de diarrea (SII-D), encabezados por metanógenos, como *Methanobrevibacter smithii*, y productores de ácido sulfhídrico, como *Fusobacterium* y *Desulfovibrio* spp.¹¹ La abundancia de proteobacterias también se ha asociado a mayores niveles de ansiedad y depresión en el SII.¹² A pesar de esto, aún no existen perfiles microbianos específicos que definan el SII y sus subgrupos.

¿CÓMO INTERVIENE LA MICROBIOTA EN LA FISIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE?

Las evidencias del papel de la microbiota en esta enfermedad surgen del reconocimiento de las alteraciones y los escenarios fisiopatológicos, que no son excluyentes e interactúan en forma compleja entre sí. La importancia del reconocimiento de estos escenarios es que se han convertido en blancos terapéuticos en el SII.

Síndrome de intestino irritable posinfeccioso

Uno de cada cuatro pacientes con gastroenteritis aguda desarrolla SII después de infecciones bacterianas, virales o parasitarias, y entre 6 y 17% de los pacientes con SII inician con síntomas después de un episodio de gastroenteritis.^{13,14} Así, el riesgo de padecer SII tras una infección enteral aguda es siete veces mayor que en los sujetos control.¹⁵ Este riesgo parece aumentar cuando la enteritis es causada por parásitos, y afecta significativamente más a las mujeres y los individuos con exposición a antibióticos, ansiedad, depresión, somatización y neuroticismo, así como ante la presencia de indicadores clínicos de gravedad de la enteritis.¹⁶ La microbiota fecal en el SII posinfeccioso es distinta de la de los sujetos control

sanos y se asemeja a la de pacientes con SII-D, con una diversidad bacteriana reducida y disbiosis. Estos avances en la comprensión del SII posinfeccioso podrían ser útiles para clasificar a las personas que están en alto riesgo, así como para diseñar una farmacoterapia dirigida.¹⁷

Síndrome de sobrepoblación bacteriana intestinal

Diversos estudios han sugerido que los pacientes con SII muestran un mayor riesgo de sufrir síndrome de sobrepoblación bacteriana intestinal (SIBO, por sus siglas en inglés), cuya prevalencia en los pacientes con SII tiene un amplio intervalo, debido a la definición y a la metodología empleada: de 28 a 84% con la prueba de aliento con lactulosa, de 2 a 31% con la prueba de aliento con glucosa y de 2 a 6% con base en los cultivos.¹⁸ Se ha demostrado que numerosos organismos patógenos se elevan en los sujetos con SIBO y SII, incluidos *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Methanobrevibacter smithii*, relacionados con el SII con predominio de estreñimiento.¹⁹ El SIBO es una forma de disbiosis, por lo que puede generar los síntomas a través de diversos mecanismos que pueden ser observados en otros trastornos funcionales que se superponen al SII, como la dispepsia.²⁰

Disbiosis

La alteración o perturbación de la composición y la estructura de las comunidades comensales habituales que conforman la microbiota en los individuos sanos se denomina disbiosis, y puede ser ocasionada por la disminución de microorganismos benéficos, la expansión de microorganismos dañinos (patobiontes) y la pérdida de diversidad microbiana.^{21,22} Las alteraciones de la microbiota se pueden relacionar con la genética del huésped, el sistema inmunitario y el estado de la mucosa intestinal, la dieta y los estímulos externos, como las infecciones y los medicamentos.²³ Existe evidencia de una relación entre las concentraciones de algunas cepas y la presencia de síntomas en el SII, como el dolor, la frecuencia de las evacuaciones e incluso las alteraciones emocionales observadas en el SII.²¹⁻²⁴

Eje cerebro-intestino-microbiota

El sistema nervioso entérico regula múltiples funciones del tracto gastrointestinal, como la motilidad, la secreción, la absorción, la microcirculación y la proli-

feración celular, a través de diferentes células endocrinas o paracrinas que producen varias aminas y péptidos. Existen canales de comunicación bidireccionales entre el intestino y el cerebro bien caracterizados que involucran mecanismos neurales, endocrinos e inflamatorios. La comunicación a través de estos canales puede estar modulada por variaciones en la permeabilidad de la pared intestinal y la barrera hematoencefálica, y ocurre principalmente a través de intermediarios derivados de microbios, que incluyen ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares secundarios, serotonina y metabolitos de triptófano, entre otros. Las interacciones del microbioma-cerebro-intestino han sido implicadas en la aparición del SII, aunque aún no se ha establecido la causalidad.^{25,26}

Permeabilidad intestinal, inflamación e hipersensibilidad visceral

Varias líneas de investigación apuntan hacia una confluencia entre permeabilidad intestinal, inflamación de bajo grado e hipersensibilidad visceral en el SII. Los cambios en el entorno microbiano pueden llevar a un amplio espectro de efectos fisiológicos, que incluyen pérdida de la integridad de la barrera intestinal, alteración de la motilidad intestinal y liberación de mediadores inflamatorios, receptores nociceptivos y de distensión que condicionan sensibilización. La barrera intestinal provee una pared entre el contenido luminal intestinal y el resto del cuerpo, regulando de forma selectiva lo que cruza a través del epitelio. La permeabilidad intestinal que abate esta barrera favorece la inflamación surgida de las perturbaciones de la microbiota, causando el incremento de la densidad de células inflamatorias y una notable activación inmunitaria. Además de la inflamación de la mucosa, la neuroinflamación resulta en la alteración de las vías neuroendocrinas a través del eje cerebro-intestino. Esto da lugar a un fenotipo proinflamatorio general, un eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal alterado y un funcionamiento serotoninérgico desregulado que podrían explicar los síntomas del SII, al menos parcialmente.²⁶ Se cree que la activación de ciertas vías de transmisión del sistema nervioso entérico, probablemente por serotonina o mediada por mastocitos, puede estar involucrada en el control de la permeabilidad intestinal mediante la regulación de la expresión de proteínas en las uniones intercelulares estrechas.²⁷ Una densidad aumentada de células inmunitarias en la proximidad de las neuronas entéricas parece ser un prerrequisito para la activación de estas aferentes viscerales por parte de los mediadores de inflamación, lo cual ocasionaría sensibilización visceral y dolor.²⁸

Dismotilidad

Aunque no existe un patrón motor específico característico del SII, se han descrito diversas alteraciones motoras en este trastorno.^{29,30} La dismotilidad causa perturbaciones en la microbiota, pero los mecanismos por los cuales la microbiota induce dismotilidad son menos claros. Se considera que los mediadores asociados a la microbiota actúan sobre receptores específicos, afectando así el sistema nervioso entérico y la motilidad gastrointestinal.²⁹ La influencia de la microbiota en la actividad mioeléctrica intestinal es dependiente de especies y parece estar relacionada con interacciones con diferentes receptores epiteliales. Los productos secretados por las bacterias influyen directamente, ya que se ha demostrado la presencia de motilidad retardada en los pacientes con niveles altos de metano.³¹

Ácidos biliares

Los ácidos biliares (AB) sintetizados en los hepatocitos desempeñan un papel importante en el equilibrio del metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como en el mantenimiento de la homeostasis de la microbiota intestinal. Además de facilitar la absorción de lípidos, los AB también pueden afectar la motilidad gastrointestinal, la permeabilidad de la mucosa y la secreción de agua y electrolitos intestinales. La evidencia emergente indica que los cambios en la composición y la densidad de la microbiota intestinal tienen un impacto importante en el metabolismo de los AB y una estrecha relación con el SII-D. La microbiota intestinal está involucrada en la producción de AB secundarios mediante reacciones de desconjugación, 7α -deshidroxilación, oxidación, epimerización, desulfatación y esterificación.³² Los análisis metabolómicos y de secuenciación genética en los pacientes con SII-D han demostrado que la disbiosis intestinal puede contribuir a las anomalías del metabolismo de los AB, especialmente la reducción de géneros de la familia *Ruminococcaceae*.³³

LA MICROBIOTA COMO BLANCO TERAPÉUTICO EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Dado que la microbiota intestinal parece intervenir en forma decisiva en la fisiopatología del SII, es fácil entender que hayan surgido diferentes opciones dirigidas a restablecer el equilibrio microbiano intestinal.

Dieta

Diversas intervenciones dietéticas han demostrado un fuerte impacto en la microbiota. La restricción dietética de ciertos carbohidratos fermentables (p. ej., oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles de baja fermentación [FODMAP, por sus siglas en inglés]) es eficaz para el control sintomático del SII, en especial del dolor y la distensión abdominal. La ML fermenta rápidamente los FODMAP, precipitando la distensión a través de la secreción de agua y la producción de gas. Se ha observado que los respondedores a esta dieta tienen una mayor concentración de *Bacteroides*, *Ruminococcaceae* y *Faecalibacterium prausnitzii*, conocidas por su capacidad metabólica sacarolítica.³⁴ Los niveles séricos de interleucinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) y las concentraciones totales de ácidos grasos de cadena corta, ácido n-butírico, *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii* en las heces disminuyen significativamente en respuesta a la dieta baja en FODMAP.³⁵ Quizá el diferente perfil microbiano explica por qué la dieta baja en FODMAP no es universalmente efectiva y no ha demostrado en todos los casos ser superior a otras dietas habitualmente empleadas en el SII.³⁶ La eliminación de FODMAP a largo plazo puede provocar deficiencias de varios nutrientes, incluyendo calcio, hierro, ácido fólico, vitaminas, antioxidantes naturales y fibras dietéticas. Las intervenciones más puntuales también han mostrado que interactúan notoriamente con la microbiota.³⁷ Una de las más sencillas y eficaces es el consumo de fibra dietaria, que al ser metabolizada por la propia microbiota genera acetato, propionato y butirato. Estos ácidos grasos de cadena corta tienen diferentes funciones, como la regulación de la expresión de los genes y del metabolismo, además de la regulación del sistema inmunitario y la inflamación. Cuando la microbiota del paciente con SII se reequilibra por efecto de la fibra los ácidos grasos de cadena corta que se producen tienen un efecto benéfico potencial sobre el recambio epitelial, mejoría de la permeabilidad intestinal y disminución de la inflamación de bajo grado. Los edulcorantes no calóricos, como los glucósidos de esteviol, son hidrolizados por las bacterias para formar esteviol, que es el segmento de la molécula que finalmente se absorbe. El esteviósido ha demostrado que suprime significativamente la liberación de TNF- α e IL-1b inducida por lipopolisacáridos y la liberación de óxido nítrico ligeramente suprimida en los monocitos THP-1 (línea celular derivada de la leucemia) sin ejercer ningún efecto tóxico directo.³⁸

Probióticos, prebióticos y sinbióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas confieren un efecto benéfico en el huésped.³⁹ Diversos probióticos

específicos y combinaciones multicepa han demostrado una mejoría de la distensión, el dolor abdominal, los síntomas globales y la calidad de vida de los pacientes con SII.⁴⁰ Desafortunadamente, los estudios son muy heterogéneos, dado que emplean diferentes cepas, concentraciones, combinaciones, dosis, duración del tratamiento y resultados finales. Esto dificulta mucho el traslado de la evidencia a la práctica diaria. Los documentos de consenso y las guías de práctica clínica publicadas recientemente coinciden en reconocer el potencial terapéutico de los probióticos, pero se pronuncian en contra de su uso rutinario y mantienen recomendaciones restringidas respecto su empleo en la práctica diaria.^{39,41,42}

Los prebióticos son sustratos utilizados selectivamente por microorganismos del huésped que confieren beneficios para la salud; los más comunes son los oligosacáridos indigeribles (fructooligosacáridos, galactooligosacáridos y oligosacáridos de cadena corta). Aunque existen estudios experimentales y en seres humanos que han mostrado mejoría con la administración de prebióticos en diferentes entidades, la evidencia en el SII aún es escasa y aún más heterogénea. Los sinbióticos son productos que contienen combinaciones de probióticos con prebióticos, y la evidencia de su potencial utilidad en el SII proviene, hasta ahora, de estudios pequeños, abiertos o de corta duración.^{39,43}

Antibióticos

El reconocimiento del papel de las infecciones entéricas agudas, la disbiosis y el SIBO en el desarrollo del SII ha servido como la principal justificación para el uso de los antibióticos en el tratamiento de esta enfermedad. Los estudios preliminares con antibióticos sistémicos y de amplio espectro demostraron una mejoría sintomática superior a la del placebo en el tratamiento del SII, pero no son recomendables en este contexto ya que se pueden asociar a efectos sistémicos y al desarrollo de resistencias bacterianas. Idealmente, un antibiótico para una afección como el SII debería ser no absorbible y tener especificidad intestinal, un perfil de resistencia bacteriana baja, efectos secundarios nulos o limitados y cobertura de amplio espectro. La rifaximina es el antibiótico que más se acerca a este perfil. Aunque en los estudios iniciales mostró su beneficio en el SIBO, en varios trabajos subsecuentes se ha demostrado su utilidad en los pacientes con SII sin SIBO. Diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado que la rifaximina es más eficaz que el placebo en el alivio de la distensión abdominal y una mejoría global de los síntomas, con un número necesario a tratar similar al de otras alternativas farmacológicas comúnmente empleadas y con una relación beneficio-daño favorable cuando se compara con las terapias para el SII-D (p. ej., alosetrón o antidepresivos tricíclicos).⁴³⁻⁴⁵ Es un fármaco bien tolerado que no se ha asociado a efectos indeseables graves o a la aparición de resistencia bac-

teriana, y sólo se ha relacionado de forma anecdótica con el desarrollo de colitis por *Clostridioides difficile*.⁴³ En los últimos años se han acumulado interesantes evidencias respecto a su posible utilidad en los pacientes sin SII con predominio de estreñimiento y SII con sobreposición con dispepsia, su efectividad en tratamientos cortos y repetidos, y sus implicaciones a largo plazo.

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) consiste en infundir una suspensión de material fecal de un donante sano en el tracto gastrointestinal de un paciente para restaurar la microbiota intestinal. El TMF ha sido bien estudiado como un tratamiento seguro y eficaz de la infección recurrente por *Clostridioides difficile*, pero se ha propuesto como estrategia para diferentes condiciones médicas. Dadas las alteraciones de la microbiota intestinal conocidas en el SII, el TMF es una opción terapéutica atractiva. Aunque existen ensayos clínicos, controlados y comparativos que evalúan el efecto del TMF en el tratamiento del SII, la evidencia es contradictoria, limitada y de baja calidad. Se requieren estudios para determinar las características del donante ideal, la mejor forma de suministrar la infusión (p. ej., heces frescas vs. congeladas) y la mejor vía de administración (p. ej., sonda nasoyeyunal, colonoscopia, cápsula, otros). Las revisiones, los documentos de consenso y las guías de práctica clínica publicadas recientemente coinciden en reconocer el potencial terapéutico del TMF, pero se pronuncian en contra de su uso en la práctica diaria y recomiendan su empleo sólo en el contexto de la investigación clínica.^{1,42,46}

CONCLUSIONES

La simbiosis entre el individuo y su microbiota tiene un papel muy importante en la homeostasis. Existen claras diferencias entre la microbiota de los sujetos sanos y la de los pacientes con SII, por lo que esta enfermedad es ahora considerada un modelo de disbiosis. Entre los múltiples mecanismos fisiopatológicos del SII, la microbiota intestinal parece participar en la mayoría de ellos, incluyendo los efectos en la respuesta inmunitaria del individuo, la inflamación de bajo grado, la sensibilidad visceral, la permeabilidad y la motilidad intestinal. Se han descrito diferentes estrategias para modificar la microbiota, que van desde modificaciones dietéticas hasta el uso de probióticos específicos y algunos antibióticos. La evidencia actual con el TMF es aún insuficiente.

REFERENCIAS

1. **Carmona SR, Icaza CME, Bielsa FMV et al.:** Consenso Mexicano sobre el síndrome de Intestino Irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81:149-167.
2. **Carmona SR:** Síndrome de intestino irritable. En: Méndez SN (ed.): *Gastroenterología*. 3ª ed. México, McGraw-Hill, 2018:567-580.
3. **Carmona SR:** Fisiopatología del síndrome de intestino irritable. *Med Int Méx* 2017;33 (Supl 1):S19-S28.
4. **Carmona SR, Gómez EO:** Microbiota en síndrome de intestino irritable. En: Valdovinos DMA, Guarner AF: *Microbiota y probióticos en gastroenterología*. México, Permanyer, 2019:77-85.
5. **Chen Y, Zhou J, Wang L:** Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:625913.
6. **Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q et al.:** Intestinal microbiota in early life and its implications on childhood health. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2019;17:13-25.
7. **Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC:** The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:256-274.
8. **Walter J, Ley R:** The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:411-429.
9. **Collins SM:** The intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Int Rev Neurobiol* 2016;131:247-261.
10. **Rodiño JBK, Vicario M, Alonso CC, Pascua GR, Santos J:** A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther* 2018;35:289-310.
11. **Villanueva MMJ, Leite G, Wang J et al.:** Methanogens and hydrogen sulfide producing bacteria guide distinct gut microbe profiles and irritable bowel syndrome subtypes. *Am J Gastroenterol* 2022.
12. **Peter J, Fournier C, Durdevic M et al.:** A microbial signature of psychological distress in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2018;80:698-709.
13. **DuPont HL:** Gastrointestinal infections and the development of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:503-506.
14. **Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ et al.:** Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152:1042-1054.e1.
15. **Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS:** Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-1899.
16. **Zamani M, Alizadeh Tabari S, Zamani V:** Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:132-143.
17. **Berumen A, Edwinston AL, Grover M:** Post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2021;50:445-461.
18. **Schmulson M, Bielsa MV, Carmona SR et al.:** Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. Una revisión basada en evidencias. *Rev Gastroenterol Méx* 2014;79:96-134.
19. **Takakura W, Pimentel M:** Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome—an update. *Front Psychiatry* 2020;11:664.
20. **Saffouri GB, Shields CRR, Chen J et al.:** Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun* 2019;10:2012.

21. **Peterson C, Round J:** Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol* 2014;16:1024–1033.
22. **Gómez EO, Carmona SR:** Disbiosis: concepto, mecanismo, causas y consecuencias. En: Valdovinos DMA, Guarner AF: *Microbiota y probióticos en gastroenterología*. México, Permanyer, 2019:51–60.
23. **Staudacher HM, Whelan K:** Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proceed Nutr Society* 2016;75:306–318.
24. **Barandouzi ZA, Lee J, del Carmen RM et al.:** Associations of neurotransmitters and the gut microbiome with emotional distress in mixed type of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2022;12:1648.
25. **Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA:** The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:322–332.
26. **Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS:** The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res* 2018;11:345–349.
27. **Matricon J, Meleine M, Gelot A et al.:** Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:1009–1031.
28. **Piche T:** Tight junctions and IBS—the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:296–302.
29. **Fukui H, Xu X, Miwa H:** Role of gut microbiota–gut hormone axis in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:367–386.
30. **Dupont AW, Jiang ZD, Harold SA et al.:** Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014;89:119–123.
31. **Suri J, Kataria R, Malik Z, Parkman HP, Schey R:** Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10554.
32. **Hou JJ, Wang X, Wang YM, Wang BM:** Interplay between gut microbiota and bile acids in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a review. *Crit Rev Microbiol* 2021:1–18.
33. **Wei W, Wang HF, Zhang Y, Zhang YL, Niu BY et al.:** Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome.
34. **Spiller R:** Impact of diet on symptoms of the irritable bowel syndrome. *Nutrients* 2021;13:575.
35. **Fjeldheim DH, Arslan LG:** Gut microbiota and therapeutic approaches for dysbiosis in irritable bowel syndrome: recent developments and future perspectives. *Turk J Med Sci* 2020;50:1632–1641.
36. **Molina IJ, Serra J, Fernández BF, Mearin F:** The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: lights and shadows. *Gastroenterol Hepatol* 2016;39:55–65.
37. **Abreu y Abreu AT, Milke GMP, Argüello AGA et al.:** Fibra dietaria y microbiota, revisión narrativa de un grupo de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Méx* 2021;86:287–304.
38. **Bueno HN, Vázquez FR, Abreu y Abreu AT et al.:** Revisión de la evidencia científica y opinión técnica sobre el consumo de edulcorantes no calóricos en enfermedades gastrointestinales. *Rev Gastroenterol Méx* 2019;84:492–510.
39. **Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT et al.:** Consenso Mexicano sobre Probióticos en Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Méx* 2017;82:134–155.

40. **Hanna Fjeldheim DH, Hellgren RS, Omer AO, Lied GA:** Probiotics in irritable bowel syndrome: an up-to-date systematic review. *Nutrients* 2019;11:2048.
41. **Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck YY, Sultan S et al.:** AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697-705.
42. **Lacy BE, Pimentel MD, Brenner DM et al.:** ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116:17-44.
43. **Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P:** Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1044-1060.
44. **Menees S, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD:** The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:28-35.
45. **Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B:** Rifaximin for irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2534.
46. **Herndon CC, Wang YP, Lu CL:** Targeting the gut microbiota for the treatment of irritable bowel syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2020;36:160-170.

Microbiota y enfermedad inflamatoria intestinal

Claudia Herrera de Guise

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende dos entidades clínicas diferentes: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), cuyo origen no es claro y están asociadas a múltiples factores patogénicos, como las variantes genéticas de susceptibilidad, una microbiota disbiótica y una respuesta inmunitaria inapropiada.¹

Etiopatogenia: epidemiología y genética

Los estudios epidemiológicos recientes han mostrado que la incidencia de la enfermedad ha comenzado a estabilizarse en la mayoría de los países industrializados. Sin embargo, después de varias décadas de incidencia creciente la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal ha aumentado a más de 0.3% en América del Norte, Australia y muchos países de Europa.² En los países recientemente industrializados de América Latina, Europa Oriental, Asia y África la incidencia de la EII ha aumentado rápidamente desde la década de 1990, lo que refleja la occidentalización de estas sociedades. La predisposición genética a padecer la enfermedad inflamatoria intestinal ha sido ampliamente estudiada y está determinada por un número de polimorfismos genéticos.³ La mayoría de los *loci* identificados se relacionan con la interacción entre el sistema inmunitario y la microbiota,⁴ es decir, con el ambiente. Sin embargo, la mayoría de los portado-

res de estos polimorfismos no desarrollarán nunca la enfermedad. Los factores ambientales podrían ser, por tanto, contribuyentes necesarios en la patogénesis de la enfermedad, y los principales responsables de los cambios epidemiológicos que se están observando en todo el mundo. Algunos de estos factores, como la dieta, tienen un efecto importante en la composición de la microbiota intestinal. Otros factores, como el uso de antibióticos, incrementan el riesgo de padecer EII, sobre todo EC en los niños, en especial si se han realizado varias tandas de diferentes antibióticos.^{5,6} Lo mismo sucede con el nacimiento por cesárea, que incrementa el riesgo de padecer EC.⁷ Muchas de las características que determinan el estilo de vida moderno occidental, que no estaban presentes en las generaciones anteriores que vivían en un ambiente rural, se pueden relacionar con modificaciones en la microbiota intestinal⁸ (cuadro 12-1). En la etiopatogenia de la EII se postula que existe una comunicación o un equilibrio anormal entre la microbiota del intestino y el sistema inmunitario de la mucosa, lo que origina una inflamación intestinal crónica⁹ (figura 12-1). El desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación génica y la creciente disponibilidad de herramientas de análisis informático han permitido avanzar en el conocimiento de la microbiota intestinal y su relación con el huésped en los estados de salud y enfermedad. La aproxima-

Cuadro 12-1. Cambios entre el estilo de vida tradicional y moderno que pueden influir en la microbiota intestinal

Estilo de vida moderno	Estilo de vida tradicional
Nacimiento en hospital	Nacimiento en casa
Alta tasa de cesárea	Vía vaginal
Tamaño familiar pequeño (convivencia con pocas personas)	Tamaño familiar grande (muchos hermanos con los que se convive)
Ambiente urbano: superficies de cemento	Ambiente rural: contacto con microorganismos del suelo
Higienización del ambiente: crecimiento de microorganismos resistentes (productos de limpieza con antibacterianos)	Colonización del ambiente por microorganismos ancestrales
Consumo de agua filtrada y clorada	Consumo de agua de pozos y fuentes sin tratar
Contacto poco frecuente con animales	Contacto con animales (vida rural, granjas)
Utilización de antibióticos en la infancia	Sin la utilización de antibióticos. Infecciones banales frecuentes
Higiene diaria con agua caliente y jabón	Sin higiene diaria (no agua corriente)
Infecciones por parásitos infrecuentes	Infecciones por parásitos y gusanos frecuentes
Conservación de los alimentos por refrigeración	Conservación de los alimentos por fermentación
Consumo de alimentos procesados con aditivos	Consumo de alimentos naturales

* Adaptado de Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F: The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:599-608.

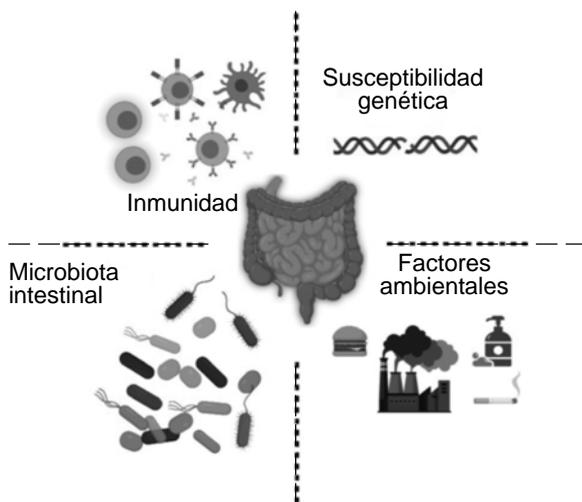


Figura 12-1. Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal.

ción más reciente e integral es la secuenciación masiva del material genético, denominada metagenómica. Esta técnica permite el estudio de las funciones que desempeña la comunidad ecológica, lo que aporta información valiosa para entender la funcionalidad de los microorganismos que colonizan al ser humano.¹⁰

MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Ott y col.¹¹ encontraron que la diversidad de la microbiota asociada a la mucosa en muestras de pacientes con EC activa estaba muy reducida, en comparación con la de muestras de individuos sin inflamación. Esta reducción se debía a la pérdida de bacterias anaeróbicas habituales, como especies de *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Lactobacillus*. Manichanh y col. encontraron una diferencia marcada en la diversidad microbiana entre los pacientes con EC y los individuos sanos, fundamentalmente atribuible a una reducción del filo *Firmicutes* en los pacientes con EC.¹² En otro estudio se encontró una disminución importante de la abundancia de diversas bacterias del filo *Firmicutes* (*Eubacterium rectale*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Ruminococcus albus*, *Ruminococcus callidus*, *Ruminococcus bromii* y *Faecalibacterium prausnitzii*) y un aumento de *Enterococcus* sp., *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* y *Listeria* sp.¹³ En la cohorte del estudio MetaHIT se observó que la disminución de la diversidad

se debe en su mayor parte a especies aún desconocidas.¹⁴ Uno de los estudios más grandes publicados hasta la fecha es el de Gevers y col. en población pediátrica con EC. El estudio se realizó en pacientes recién diagnosticados lo que permite conocer la microbiota sin la interferencia de tratamientos instaurados. Se analizaron muestras de biopsia y heces. La diversidad global en la composición microbiana no fue diferente entre la EC y las muestras de control. Sin embargo, se descubrió que varios microbios específicos estaban significativamente asociados al fenotipo de la EC del sujeto. El perfil de microbiota que definió la EC en este estudio consistió en el aumento de abundancia de *Enterobacteria*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* y *Fusobacteria*, y una disminución de *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales* y *Clostridiales*.¹⁵

Se ha podido establecer una reducción en la diversidad bacteriana en muestras de mucosa de pacientes con CUCI, caracterizada por la pérdida de especies bacterianas anaerobias, como *Bacteroides*, *Eubacteria* y *Lactobacillus*, así como por bacterias comensales, fundamentalmente de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.^{11,16} Hallazgos muy similares se han encontrado en los pacientes pediátricos con CUCI ingresados por brote grave.¹⁷ Un estudio de gemelos discordantes para CUCI, en el que se analizaron las secuencias de la subunidad 16S del RNA ribosomal (16S rRNA) en muestras de biopsia de mucosa de colon izquierdo, se encontró una menor diversidad bacteriana con más actinobacterias y proteobacterias, y menos *Bacteroidetes* en los pacientes con CUCI que en los hermanos gemelos sanos.¹⁸ La menor proporción de *Bacteroidetes* en los pacientes con CUCI se debe fundamentalmente a la reducción de bacterias de la familia *Prevotellaceae*. La reducción de la diversidad de especies en los pacientes con CUCI se asocia además a una inestabilidad temporal de los taxones dominantes. En las muestras fecales recogidas secuencialmente de pacientes con CUCI en remisión estable con tratamiento durante un año de seguimiento se observó que sólo un tercio de los taxones dominantes era detectado de manera persistente, con un bajo índice de similaridad entre las muestras del mismo individuo al inicio y al final del seguimiento. Por el contrario, los sujetos control sanos mostraban una alta estabilidad, con índices de similaridad de alrededor de 80%.¹⁹

Modificaciones específicas de la microbiota: bacterias agresivas y protectoras

Se han detectado alteraciones específicas de determinadas bacterias que están elevadas o reducidas en cuanto a abundancia. *Faecalibacterium prausnitzii* está disminuida en las muestras fecales de pacientes con enfermedad inflamatoria activa.²⁰ Un metaanálisis confirma este dato, especialmente en los pacientes con EC de afectación ileal.²¹ En los pacientes con resección ileal por EC existe una dismi-

nución de la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* en las muestras de la mucosa ileal que se asocia a un mayor riesgo de recurrencia posoperatoria a mediano plazo. Sin embargo, algunos estudios que han analizado la composición bacteriana en las biopsias no han podido reproducir este hallazgo.^{22,23} Se ha observado una mayor abundancia relativa de enterobacterias, en particular de *Escherichia coli*. Diversos estudios independientes han descrito un aumento del número de *Escherichia coli* con propiedades invasivas o la presencia de *Escherichia coli* adherente-invasiva (ECAI) dentro de la mucosa inflamada de pacientes con EC.²⁴ Las cepas de ECAI son capaces de inducir inflamación y fibrosis, similar a la encontrada en la EC. Aunque se pueden encontrar en muestras de individuos sanos, es menos prevalente que en los pacientes con EC y no se adhieren a los enterocitos ileales aislados de individuos sin la enfermedad, lo que sugiere que las cepas de ECAI se asocian específicamente al fenotipo ileal de la enfermedad de Crohn.²⁵ Hasta ahora ha sido difícil determinar si las cepas de ECAI pueden tener un papel causal en la enfermedad o si colonizan la mucosa intestinal en un ambiente inflamatorio previo, actuando como un factor potenciado. Por el momento se considera como patobionte, pues es capaz de promover la enfermedad sólo en contextos genéticos o ambientales determinados, como la EC. Uno de los escenarios más atractivos para el estudio de la microbiota en la EC es el caso de los pacientes que alcanzan la remisión tras la cirugía de resección ileal, ya que ofrece la oportunidad de detectar los cambios que contribuyen a la progresión de la enfermedad. De Cruz y col. obtuvieron muestras de biopsia ileal de pacientes antes y seis meses después de la cirugía, y de sujetos sanos, las cuales fueron correlacionadas con los datos de la microbiota con la recidiva endoscópica.²⁶ La microbiota de los sujetos sanos mostraba una alta diversidad con predominio de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. Por el contrario, la diversidad era más baja en los pacientes con EC antes de la cirugía, pero aumentaba tras ella. Otro estudio con un diseño similar confirmó también que en el momento de la cirugía la microbiota de los pacientes que se mantendrán en remisión a los seis meses es más diversa, más estable y más parecida a la de los sujetos control que a la de los que sufrieron recidiva.²⁷

En los pacientes con CUCI se han descrito modificaciones específicas de la composición microbiana intestinal a nivel de especies poco abundantes, especialmente un aumento de la presencia de especies bacterianas agresivas. En muestras de biopsias de colon inflamado de pacientes con CUCI se han identificado especies bacterianas capaces de invadir el epitelio, como *Fusobacterium varium*.²⁸ Otro estudio incluyó biopsias de pacientes con CUCI activa y encontró *Fusobacterium varium* de forma significativamente mayor que en otros grupos de pacientes con colitis isquémica o EC, hallazgo que se correlacionó con la reacción en suero ante *Fusobacterium varium* mediante *Western Blot*.²⁸ Algunas cepas de *Fusobacterium nucleatum* aisladas de biopsias de mucosa inflamada de pacien-

tes con CUCI presentan también características invasivas.²⁹ En cuanto a *Escherichia coli*, hay estudios que determinan que está elevada en las muestras fecales y se asocia a la mucosa en los pacientes con CUCI, aunque en menor proporción que en los pacientes con EC. Un estudio de la capa de moco asociada a las criptas obtenida de biopsias procedentes del colon de pacientes con CUCI mediante microdissección con láser demostró un aumento de la cantidad de subespecies de *Desulfovibrio* mediante reacción en cadena de la polimerasa.³⁰ Estas subespecies son bacterias anaerobias gramnegativas reductoras de sulfato, implicadas en la patogénesis de la CUCI por su capacidad para generar sulfuro. Algunas bacterias están infrarrepresentadas, como *Faecalibacterium prausnitzii*, que es una bacteria con propiedades antiinflamatorias que está disminuida en los pacientes con CUCI activa o en remisión.³¹ Un estudio encontró una menor cantidad de *Faecalibacterium prausnitzii* que se asociaba a un menor tiempo en remisión y un mayor número de recaídas. Asimismo, la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* se recuperaba progresivamente después de un brote y los pacientes que permanecían en remisión prolongada tenían niveles más altos que los que volvían a brotar.³² Otro estudio confirmó la reducción de *Faecalibacterium prausnitzii* y también de *Roseburia hominis*, ambas bacterias productoras de butirato del filo *Firmicutes* en pacientes con CUCI.³³ También se ha encontrado un descenso de *Akkermansia muciniphila* en pacientes con CUCI.³⁴ *Akkermansia muciniphila* se ha relacionado con la salud intestinal, pues se adhiere al epitelio intestinal y aumenta la integridad de la capa de enterocitos *in vitro*, lo que sugiere que tiene la capacidad para fortalecer la barrera intestinal.³⁵ Otro hallazgo consistente es el descenso de *Eubacterium rectale*, una bacteria productora de ácidos grasos de cadena corta, en los pacientes con CUCI, en comparación con las personas control sanas.³⁶⁻³⁸

LA MICROBIOTA INTESTINAL NO BACTERIANA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Microbioma en la enfermedad inflamatoria intestinal

Desde hace mucho tiempo se ha sospechado que los hongos juegan un papel en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se evidenció que los anticuerpos dirigidos contra manoproteínas de *Saccharomyces cerevisiae* (anticuerpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*) estaban relacionados con la EC. Además, varios genes asociados a la enfermedad inflamatoria, como el Card9, están implicados en la respuesta inmunitaria vs. los hongos.³⁹ La secuenciación directa del DNA fúngico ha sido el principal método utilizado para caracterizar el microbioma, utilizándose fundamentalmente el análisis de la subunidad pequeña 18s y la

subunidad grande 28S rRNA. Sin embargo, la secuenciación metagenómica tradicional no tiene la suficiente resolución para evaluar la composición del microbioma en el intestino humano, debido a la abundancia dominante de la comunidad bacteriana, ya que los hongos son un componente relativamente menor de la microbiota intestinal (menos de 0.1% del total).⁴⁰ A diferencia de las secuencias bacterianas de la subunidad 16S rRNA, de las que se cuenta con grandes bases de datos, las secuencias disponibles de hongos en el NCBI GenBank® son mucho más incompletas y se estima que menos de 1% de las especies de hongos están representadas. Debido a las limitaciones de la secuenciación metagenómica, se ha utilizado la técnica de codificación ITS (*internal transcribed spacer*), que específicamente enfoca al microbioma. En los sujetos sanos los filos *Ascomycota* y *Basidiomycota* son los más abundantes, con *Saccharomycetes* y *Tremellomyces* como las clases dominantes de *Ascomycota* y *Basidiomycota*, respectivamente. Los géneros más abundantes son *Candida*, *Saccharomyces* y *Cladosporium*. El microbioma parece ser menos estable y más susceptible a fluctuaciones episódicas que la microbiota bacteriana. Los primeros estudios que exploraron la microbiota mediante electroforesis en gel con gradiente desnaturalizante encontraron un aumento de la diversidad de hongos en las muestras de heces de los pacientes con EII.^{41,42} Un estudio de pacientes pediátricos con EII que secuenció el gen de la región ITS1 encontró una mayor abundancia de especies de *Candida*, en comparación con los niños control sanos.⁴³ Otro estudio en sujetos adultos determinó la composición de la microbiota fecal en 235 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y 38 controles sanos utilizando la secuenciación ITS2.⁴⁴ Se encontró disminución de la diversidad fúngica únicamente en los pacientes con CUCI y aumento de la proporción *Basidiomycota/Ascomycota* en los pacientes con EII. A pesar de la disminución sustancial de *Ascomycota* en los pacientes con EII, *Candida albicans* se encontró elevada y *Saccharomyces cerevisiae* disminuida. Aunque ambas especies pertenecen al filo *Ascomycota*, *Saccharomyces cerevisiae* compite con la colonización y la adherencia de *Candida albicans*, y previene su transformación en hifa invasiva, lo que puede explicar los resultados.⁴⁵

La microbiota asociada a la mucosa intestinal también ha sido evaluada en diferentes estudios. En un estudio de 23 pacientes con EC en remisión, EC activa y controles sanos se analizaron muestras de mucosa obtenidas durante la resección ileocecal o la colonoscopia.⁴⁶ Se determinó la cantidad de hongos por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa por medio de amplificación de 18S rRNA además de secuenciación de ITS2. Este estudio confirmó que tanto en los sujetos sanos como en los pacientes con EC los filos dominantes son *Basidiomycota* y *Ascomycota*. En los pacientes con EC se encontró una mayor abundancia de especies de *Candida glabrata* en la mucosa inflamada y de *Saccharomyces cerevisiae* en la mucosa no inflamada. Limon y col. también estudiaron los hon-

gos asociados a la mucosa intestinal en los pacientes con EC y los sujetos control sanos. Las muestras de los pacientes con EC mostraron una disminución significativa de la abundancia de *Ascomycota* con un aumento de *Basidiomycota*, similar a los estudios descritos.⁴⁷ En los pacientes con EC se observó que el género *Malassezia* era responsable del aumento de *Basidiomycetes*, especialmente en los que mostraban un patrón de afectación ileocecal, pero rara vez se encontró en las muestras de sujetos sanos. Algunos estudios han mostrado la interacción de la microbiota con otros componentes de la microbiota intestinal, como bacterias (relaciones transreino), y su posible asociación con la EII. Se encontró una correlación positiva en la abundancia entre *Candida tropicalis*, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli* en muestras de pacientes con EC, en comparación con los sujetos sanos.⁴⁸ En este mismo estudio se realizó un modelo *in vitro* que demostró aún más la sinergia entre estos tres microorganismos al mostrar un efecto coordinado en la formación de una biopelícula polimicrobiana.

Viroma en la enfermedad inflamatoria intestinal

El viroma quizá sea el elemento de la microbiota menos comprendido. Los bacteriófagos desempeñan papeles vitales en muchas comunidades microbianas al impulsar la diversidad, ayudar al recambio de nutrientes y facilitar la transferencia horizontal de genes. A través de sus diversos efectos sobre las bacterias, que van desde la lisis celular hasta la transferencia de material genético de toxinas o la resistencia a los antibióticos, los fagos pueden conferir una aptitud diferencial en sus huéspedes e influir en la composición microbiana del intestino.

Un estudio comparó a sujetos con EII con individuos control sanos y observó que los pacientes con EII tuvieron una expansión significativa de la riqueza taxonómica de los bacteriófagos del orden *Caudovirales* y que estas alteraciones no reflejaban cambios en la comunidad bacteriana.⁴⁹ Algunos de estos hallazgos se observaron también en las biopsias de íleon de los pacientes pediátricos con EC.⁵⁰ Cornault y col. encontraron que los profagos de *Faecalibacterium prausnitzii* son más prevalentes o más abundantes en las muestras fecales de pacientes con EII que en los sujetos control sanos.⁵¹ Este hallazgo respalda la idea acerca de la importancia de estudiar el viroma simultáneamente con el bacterioma para obtener una imagen holística de los cambios del ecosistema intestinal en una enfermedad como la EII.

CONCLUSIONES

Existe un desequilibrio en la microbiota intestinal de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, llamado disbiosis (figura 12-2), aunque no se ha po-

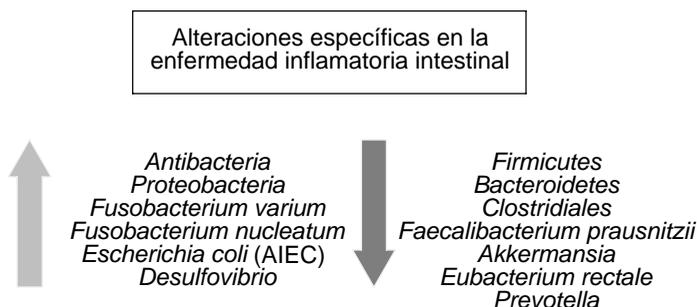


Figura 12-2. Disbiosis en la enfermedad inflamatoria intestinal.

dido establecer una relación causal directa con el desarrollo de la enfermedad. Los estudios transversales no aportan información acerca de la evolución temporal de la disbiosis en relación con el inicio de la enfermedad, por lo que se han de interpretar con cautela. Los estudios de la microbiota en la enfermedad inflamatoria se han centrado en las bacterias, con un conocimiento relativamente escaso de otros microorganismos, incluidos los hongos y los virus, y de cómo interactúan entre sí.

Gracias a las nuevas tecnologías de estudio de la microbiota independientes de cultivo convencional, en los últimos años se ha avanzado enormemente en el conocimiento de la microbiota intestinal; no obstante, quedan muchas incógnitas por resolver, sobre todo en lo que se refiere a la repercusión funcional de los cambios observados en la enfermedad inflamatoria intestinal y su posible manipulación terapéutica.

REFERENCIAS

1. **De Souza HS, Fiocchi C:** Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:13-27.
2. **Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al.:** Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018;390:2769-2778.
3. **Jostins L, Ripke S, Weersma RK et al.:** Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-124.
4. **Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D:** The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146:1489-1499.
5. **Hviid A, Svanstrom H, Frisch M:** Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011;60:49-54.
6. **Ungaro R, Bernstein CN, Geary R et al.:** Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1728-1738.
7. **Li Y, Tian Y, Zhu W et al.:** Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a

- systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:834-844.
8. **Bernstein CN, Shanahan F:** Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008;57:1185-1191.
 9. **Knights D, Lassen KG, Xavier RJ:** Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013;62:1505-1510.
 10. **Frank DN, Pace NR:** Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:4-10.
 11. **Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF et al.:** Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:685-93.
 12. **Manichanh C, Rigottier GL, Bonnaud E et al.:** Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205-211.
 13. **Kang S, Denman SE, Morrison M et al.:** Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:2034-2042.
 14. **Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS et al.:** Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nat Biotechnol* 2014;32:822-828.
 15. **Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al.:** The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382-392.
 16. **Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA et al.:** Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:13780-13785.
 17. **Michail S, Durbin M, Turner D et al.:** Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1799-1808.
 18. **Lepage P, Hasler R, Spehlmann ME et al.:** Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:227-236.
 19. **Martinez C, Antolín M, Santos J et al.:** Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol* 2008;103:643-648.
 20. **Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al.:** *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:16731-16736.
 21. **Cao Y, Shen J, Ran ZH:** Association between *Faecalibacterium prausnitzii* reduction and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:872725.
 22. **Hansen R, Russell RK, Reiff C et al.:** Microbiota of *de novo* pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1913-1922.
 23. **Assa A, Butcher J, Li J et al.:** Mucosa-associated ileal microbiota in new-onset pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1533-1539.
 24. **Glasser AL, Boudeau J, Barnich N et al.:** Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun* 2001;69:5529-5537.
 25. **Agus A, Massier S, Darfeuille MA et al.:** Understanding host-adherent-invasive *Escherichia coli* interaction in Crohn's disease: opening-up new therapeutic strategies. *Biomed Res Int* 2014;2014:567929.
 26. **Dey N, Soergel DA, Repo S et al.:** Association of gut microbiota with post-operative clini-

- cal course in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2013;13:131.
27. **Rajca S, Grondin V, Louis E et al.**: Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:978-986.
 28. **Ohkusa T, Sato N, Ogihara T et al.**: *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:849-853.
 29. **Strauss J, Kaplan GG, Beck PL et al.**: Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1971-1978.
 30. **Rowan F, Docherty NG, Murphy M et al.**: *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1530-1536.
 31. **Sokol H, Seksik P, Furet JP et al.**: Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1183-1189.
 32. **Varela E, Manichanh C, Gallart M et al.**: Colonization by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:151-161.
 33. **Machiels K, Joossens M, Sabino J et al.**: A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63:1275-1283.
 34. **Png CW, Linden SK, Gilshenan KS et al.**: Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment *in vitro* utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2420-2428.
 35. **Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L et al.**: *Akkermansia muciniphila* adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer. *Appl Environ Microbiol* 2015;81:3655-3662.
 36. **Rajilic SM, Shanahan F, Guarner F et al.**: Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:481-488.
 37. **Maukonen J, Kolho KL, Paasela M et al.**: Altered fecal microbiota in paediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:1088-1095.
 38. **Shinohara R, Sasaki K, Inoue J et al.**: Butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene associated with the genus *Roseburia* is decreased in the gut microbiota of Japanese patients with ulcerative colitis. *Biosci Microbiota Food Health* 2019;38:159-163.
 39. **Richard ML, Lamas B, Liguori G et al.**: Gut fungal microbiota: the Yin and Yang of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:656-665.
 40. **Qin J, Li R, Raes J et al.**: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
 41. **Ott SJ, Kuhbacher T, Musfeldt M et al.**: Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:831-841.
 42. **Li Q, Wang C, Tang C et al.**: Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:513-523.
 43. **Chehoud C, Albenberg LG, Judge C et al.**: Fungal signature in the gut microbiota of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1948-1956.
 44. **Sokol H, Leducq V, Aschard H et al.**: Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017;66:1039-1048.
 45. **Pericolini E, Gabrielli E, Ballet N et al.**: Therapeutic activity of a *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotic and inactivated whole yeast on vaginal candidiasis. *Virulence* 2017;8:74-90.

46. **Liguori G, Lamas B, Richard ML et al.:** Fungal dysbiosis in mucosa-associated microbiota of Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis* 2016;10:296-305.
47. **Limon JJ, Tang J, Li D et al.:** *Malassezia* is associated with Crohn's disease and exacerbates colitis in mouse models. *Cell Host Microbe* 2019;25:377-388 e6.
48. **Hoarau G, Mukherjee PK, Gower RC et al.:** Bacteriome and mycobiome interactions underscore microbial dysbiosis in familial Crohn's disease. *mBio* 2016;7(5):e01250.
49. **Norman JM, Handley SA, Baldrige MT et al.:** Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015;160:447-460.
50. **Wagner J, Maksimovic J, Farries G et al.:** Bacteriophages in gut samples from pediatric Crohn's disease patients: metagenomic analysis using 454 pyrosequencing. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1598-1608.
51. **Cornuault JK, Petit MA, Mariadassou M et al.:** Phages infecting *Faecalibacterium prausnitzii* belong to novel viral genera that help to decipher intestinal viromes. *Microbiome* 2018;6:65.

Disbiosis en diarrea aguda y diarrea asociada a antibióticos

Rodrigo Vázquez Frías

INTRODUCCIÓN

La microbiota humana corresponde al colectivo de microorganismos presentes en el cuerpo humano, incluidos las bacterias, las arqueas, los hongos, los virus y algunos protozoarios.¹ Por lo anterior, la mayoría de la información con la que se cuenta actualmente respecto a la microbiota intestinal está restringida a la parte de bacterias o bacterioma. Las dificultades metodológicas asociadas al estudio del viroma, el microbioma, el parasitoma y el arqueoma, incluidas la falta de información actualizada, las herramientas bioinformáticas y las bases de datos de referencia, limitan la comprensión de su verdadero papel en la microbiota intestinal.² Hablando específicamente de las bacterias, la mayor parte de la microbiota intestinal está conformada por anaerobios estrictos. De acuerdo con la categoría taxonómica, los filos más abundantes de la microbiota intestinal humana corresponden, en orden decreciente, a *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, entre otras.³ Existen alrededor de 1 000 especies bacterianas en la porción distal del intestino.⁴ La microbiota intestinal cuenta con funciones de barrera de protección, trofismo intestinal, digestión y metabolismo, regulación y capacitación del sistema inmunitario, y también está implicada en el neurodesarrollo y la regulación de diversas funciones cerebrales a través del eje cerebro-intestino-microbiota.^{5,6}

La composición de la microbiota intestinal durante los primeros años de vida es variable y dinámica, y está influida por factores prenatales y posnatales, como los antibióticos maternos administrados durante el trabajo de parto, el modo de

parto, la dieta materna, la lactancia y el consumo de antibióticos durante la infancia. Durante los primeros años, entre los tres y los cinco años, la microbiota intestinal sufre cambios importantes a medida que avanza hacia una “comunidad más estable”, parecida a la de un adulto.⁷

DISBIOSIS

No existe una definición de disbiosis universalmente aceptada. En términos generales se acepta que la disbiosis es la alteración funcional y constitucional de la microbiota, consecuencia de los factores ambientales y relacionados con el huésped que alteran el ecosistema del microorganismo a un grado que excede sus capacidades de resistencia y resiliencia. De manera habitual, esta alteración presenta una o más de las siguientes características no mutuamente excluyentes:

1. Aumento de patobiontes.
2. Disminución de comensales.
3. Pérdida de la diversidad.⁸

Actualmente se han asociado anomalías, trastornos y enfermedades a la disbiosis.⁹

A pesar de la fuerte evidencia obtenida de los estudios de microbiota, sea por secuenciación de la subunidad 16S del RNA ribosomal o por secuenciación de nueva generación, entre otras, en las diferentes entidades en las cuales se ha relacionado con la disbiosis la culpabilidad de grupos bacterianos específicos enriquecidos en un estado de enfermedad, a menudo sigue siendo circunstancial. En lugar de ser verdaderas culpables, las bacterias sospechosas pueden ser simplemente transeúntes a patógenos reales, que permanecen por debajo del umbral de las técnicas de detección actuales.¹⁰ El límite entre el “bien” y el “mal” no es tan fácil de limitar, dado que algunas bacterias sinbióticas pueden volverse patógenas cuando están presentes en grandes cantidades en el intestino, motivo por el cual no se debe utilizar terminología alusiva a bacterias buenas y malas. Dichas bacterias, denominadas patobiontes, pueden ser difíciles de reconocer cuando su expansión ocurre simultáneamente con otros cambios en la composición microbiana del intestino.¹¹

Diversos factores exógenos y endógenos afectan la composición microbiana del intestino, con efectos que pueden variar de transitorios a duraderos y escalar de inofensivos a dañinos. A menudo un solo factor no es suficiente para inducir la disbiosis, ya que la microbiota intestinal tiene una capacidad de resiliencia intrínseca, una capacidad para adaptarse a las variaciones en la disponibilidad de

nutrientes y cambios en las condiciones ambientales.¹⁰ Por otro lado, la combinación de varios de los diferentes factores puede conducir a un estado de disbiosis con significancia patogénica y clínica relevante. Los principales factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal son la dieta, diversos fármacos (antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos), los factores genéticos, la propia barrera intestinal, el sistema inmunitario y la propia microbiota. Se sabe que los cambios moderados en la composición microbiana pueden conducir a que otros factores agravantes amplifiquen los cambios en los grupos bacterianos hasta el punto de desequilibrio. El estrés oxidativo, los bacteriófagos y las bacteriocinas, entre muchos otros, son factores habituales que exacerban los cambios de la microbiota intestinal hasta llegar a la disbiosis.

Es importante recalcar que no existe un marcador inequívoco universal de disbiosis. es decir, el concepto de disbiosis sigue siendo subjetivo, y no hay una forma de poder hacer un diagnóstico preciso de disbiosis de forma generalizada en el campo clínico. Lo que para uno podría ser un perfil disbiótico para otro quizá no.

DISBIOSIS EN LA DIARREA AGUDA

La diarrea es un síntoma frecuente en la etapa pediátrica. La mayoría de las ocasiones se presenta en un curso corto de duración, usualmente menor de 14 días, por lo que se denomina diarrea aguda. Con mucha menor frecuencia se puede presentar una diarrea que dura dos o más semanas, la cual es conocida como diarrea crónica. Las principales causas de enfermedad diarreica aguda (EDA) en los niños son infecciosas, y de ellas las más abundantes son las de causa viral (de 70 a 90%).¹² Históricamente, el rotavirus (RV) fue la causa principal de EDA viral en los niños; sin embargo, después de la introducción de las vacunas para prevenir la infección por RV, el norovirus (NV) se volvió la principal causa de diarrea de moderada a grave en varios de los países que la introdujeron, incluido México.^{13,14} Esto es importante, ya que los cambios disbióticos pueden ser diferentes dependiendo del tipo de patógeno de que se trate.

Los estudios en modelos animales han proporcionado información acerca de la interacción de los patógenos entéricos y la microbiota intestinal. La infección por RV alteró la microbiota intestinal en los ratones neonatos, con una disminución de *Lactobacillus* y un aumento de las bacterias degradadoras de mucina, como *Bacteroides* y *Akkermansia*, asociado a una mayor disponibilidad de glucanos en el íleon; sin embargo, no se encontraron cambios en otros segmentos de los intestinos.¹⁵ La degradación de glucanos por parte de estas bacterias disminuye la unión del RV a las mucinas, que funciona a manera de señuelo, lo que su-

giere que los cambios en la microbiota intestinal promueven la infección del RV al afectar el papel protector del moco. La infección por NV también puede alterar la microbiota intestinal en los ratones, aumentando la relación *Bacteroidetes/Firmicutes*.¹⁶ Una disbiosis inducida por antibióticos en un modelo de ratón previene la infección persistente por NV.¹⁷ Por ello se concluye que la microbiota intestinal tiene una interacción bidireccional con las infecciones con RV y NV, en las que la propia microbiota intestinal podría proteger o predisponer al hospedero a la infección, y una infección puede alterar la microbiota intestinal.⁷ En los niños con EDA por RV y NV se observa de forma característica una reducción de la alfadiversidad, la cual es más prominente cuando es causada por RV.¹⁸ Sin embargo, un aumento de la abundancia de bacterias (índice Chao 1) se encontró en las diarreas causadas por NV, en comparación con los sujetos control sanos.¹⁹ Los episodios de diarrea causados por RV tienden a un predominio de *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Lactobacillus* a nivel de género, en comparación con los sujetos control sanos, y los episodios de diarrea causados por NV tienen un predominio de *Streptococcus* y *Enterococcus*, en comparación con los individuos control sanos.¹⁹ Curiosamente, las bacterias *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son ampliamente utilizadas como probióticos para restaurar la composición de la microbiota intestinal, reducir la duración de los episodios de diarrea y promover una respuesta inmunitaria antiviral;²⁰ un incremento de estas bacterias benéficas puede facilitar la restauración de la homeostasis intestinal en la diarrea inducida por RV. En general hay una disminución de la abundancia de *Firmicutes* y en especial una menor abundancia de *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* y *Erysipelotrichaceae*, así como de miembros de la familia *Clostridiaceae*, *Faecalibacterium* y otros *Clostridiales*. La familia de *Bacteroidota* se encuentra incrementada en las muestras de niños con EDA, independientemente de su etiología, y en los niños con EDA causada por *Escherichia coli* diarreogénica (ECD), en comparación con controles sanos.^{21,23} El género *Prevotella* se incrementó en las coinfecciones por bacterias y RV en los niños de Chile con ECD, pero disminuyó en los niños con EDA de Bangladesh y Sudáfrica, independientemente de la etiología, en comparación con los niños control.²²⁻²⁴

En los niños con EDA causada por ECD los cambios disbióticos se caracterizan por un aumento de *Proteobacteria* y una disminución de *Firmicutes*. Los incrementos de *Proteobacteria* pueden ser parcialmente explicados por un aumento de especies de *Escherichia* y *Shigella*, pero también de otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, como *Citrobacter* y *Enterobacter*.²³

Los cambios en *Proteobacteria* tienen resultados inconsistentes, ya que algunos estudios los muestran con incremento de la abundancia y otros con una disminución de ella.^{19,21} Esto permite demostrar que hacer descripciones de disbiosis a nivel de taxones tan altos como son los filos puede generar mucha confusión y hacer que se caiga en enunciamentos falsos y erróneamente generalizables.

Ahora bien, los cambios en la microbiota se acompañan de alteraciones en el metaboloma. En la infección por ECD se muestra que hay un enriquecimiento de las vías involucradas en la degradación de histidina, mientras que en los sujetos control sanos se muestra un enriquecimiento de las vías de L-ornitina y L-histidina, que correaccionan con niveles de histamina mayores y niveles de ornitina menores, explicado principalmente por la presencia de *Enterobacter hormaechei*, *Citrobacter werkmanii/freundii*, *Shigella* spp. y *Bifidobacterium sterco-ris*.²³ Sin embargo, aún falta mucho por conocer acerca de las alteraciones del metaboloma durante la EDA.

DISBIOSIS POR ANTIBIÓTICOS

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es el efecto adverso más común que se presenta con el uso de antibióticos, y ocurre hasta en 30% de las ocasiones.²⁵ Los antibióticos son una causa importante de disbiosis de la microbiota intestinal, ya que inducen perturbaciones que incluyen reducción de la diversidad microbiana y alteración de las vías metabólicas.^{26,27} Los cambios inducidos por antibióticos en la microbiota gastrointestinal pueden conducir a la pérdida de anaerobios, que producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y alteran el metabolismo de los carbohidratos y la bilis con un desequilibrio osmótico concomitante.²⁸

La DAA frecuentemente se asocia a reducción de la resistencia a la colonización, lo que puede conducir a sobrecrecimiento de los potenciales patógenos y a cambios de la microbiota intestinal a largo plazo. La patogénesis de la DAA difiere en los niños y los adultos; en estos últimos *Clostridioides difficile* es la principal causa (de 15 a 30% de los casos).²⁹ Los casos de DAA en los adultos han sido asociados a *Clostridioides perfringens* y *Staphylococcus aureus*.

Los estudios han mostrado que los principales cambios disbióticos asociados al uso de antibióticos no son uniformes. Un estudio del análisis de las heces de 66 pacientes pediátricos de 6 a 71 meses de vida extrauterina de un ensayo clínico que recibieron betalactámicos mostró que la abundancia relativa de *Bacteroides* está inversamente relacionada con el desarrollo de DAA, lo que sugiere un efecto protector.³⁰ Dos miembros del género *Bacteroides*, que incluyen especies de *Bacteroides fragilis*, estuvieron consistentemente identificados como marcadores de abundancia diferencial en el grupo que no desarrolló DAA. Esto es consistente con diversos estudios que han mostrado que las especies de *Bacteroides* se asocian a un incremento de la diversidad y la estabilidad del microbioma.³¹ La bacteria *Bacteroides fragilis* secreta polisacárido A, que se ha demostrado que activa y entrena las respuestas inmunitarias, ayuda a mantener la homeostasis intestinal y mejora la comunicación entre el hospedero y la microbiota.

Las abundancias relativas de especies de *Bifidobacterium* y *Lachnospiraceae* también se asociaron a DAA. Las especies de *Bifidobacterium* desempeñan un papel protector, y estos taxones se encuentran en el microbioma saludable.³⁰ En algunos estudios se ha demostrado que la abundancia relativa de *Blautia*, una especie de la familia *Lachnospiraceae*, es mayor en los pacientes con diarrea no asociada a *Clostridioides difficile*, en comparación con los sujetos control sanos.³² Las abundancias relativas de *Bifidobacterium* y *Lachnospiraceae* no fueron consistentemente más altas en el grupo con DAA que sin DAA.³⁰ La fluctuación de las abundancias relativas a lo largo del tiempo es un desafío común en los estudios de microbiomas longitudinales, y es debida a las relaciones entre la abundancia relativa de cada especie y la composición de la microbiota.³³ Sin embargo, los estudios no son consistentes.

Otros han mostrado una disminución de la abundancia de *Bifidobacterium* en los pacientes adultos.³⁴

Se ha demostrado que cada antibiótico puede ejercer cambios disbióticos diferentes que no son consistentes en los diversos estudios.³⁵ Por ejemplo, la ampicilina disminuye la alfa-diversidad con una reducción de *Firmicutes*, *Dorea*, *Lachnospiraceae*, *Proteobacteria*, *Coprobacillus*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia* y *Akkermansia*, y un aumento de *Enterococcus*, *Proteobacteria*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. Además, se aprecia una modificación en el metaboloma, con niveles menores de butirato y mayores de succinato.³⁶

Los glucopéptidos se relacionan con una disminución de los géneros *Adlercreutzia*, *Alistipes*, *Bacteroides*, *Barnesiella*, *Bifidobacterium*, *Clostridioides* XIVa, *Dorea*, *Eggerthella*, *Enterococcus*, *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus*, *Oscillibacter*, *Parabacteroides*, *Prevotella* y *Rikenellaceae*, así como un aumento de *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia/Shigella*, *Haemophilus*, *Proteus* y *Serratia*. Existen estudios contradictorios acerca de la abundancia de *Escherichia coli*.³⁵

Los macrólidos muestran una disminución en *Anaerostipes*, *Bifidobacterium*, *Christensenella*, *Collinsella*, *Lactobacillus* y *Papillibacter*, y un aumento de *Bacteroides*, *Eggerthella*, *Parabacteroides* y *Streptococcus*.

Curiosamente, las tres clases de antibióticos (betalactámicos, macrólidos y glucopéptidos) disminuyen las abundancias relativas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Además, los glucopéptidos y los antibióticos betalactámicos tuvieron efectos similares en la microbiota intestinal en cuanto a los géneros, incluido el agotamiento de *Alistipes*, *Bacteroides*, *Dorea*, *Parabacteroides* y *Prevotella*.³⁵ Estos efectos similares son en parte atribuibles a similitudes en los mecanismos antibacterianos de estos fármacos, que interfieren con la síntesis de la pared celular y principalmente con las bacterias grampositivas.

Aún se requieren evidencias antes de establecer que existe, si es que es así, un perfil específico de disbiosis inducida por los antibióticos.

CONCLUSIONES

Se puede entender que la disbiosis es la alteración funcional y constitucional de la microbiota, consecuencia de factores ambientales y relacionados con el huésped que alteran el ecosistema del microorganismo a un grado que excede sus capacidades de resistencia y resiliencia. Es un concepto subjetivo, que no puede ser generalizable.

Desde un punto de vista descriptivo, se han encontrado cambios en la microbiota intestinal en pacientes pediátricos con EDA; sin embargo, los cambios observados son universales y no son patognomónicos. La etiología de la EDA puede hacer que varíen los cambios disbióticos.

Los antibióticos son una causa importante de disbiosis de la microbiota intestinal, ya que inducen perturbaciones que incluyen reducción de la diversidad microbiana y alteración de las vías metabólicas. No hay un cambio único ni generalizado en todos los casos, y parece ser que uno de los factores más importantes para el tipo de modificación disbiótica depende del antibiótico al cual se ha estado expuesto.

REFERENCIAS

1. **Chang C, Lin H:** Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(1):3-15.
2. **Vemuri R, Shankar EM, Chieppa M, Eri R, Kavanagh K:** Beyond just bacteria: functional biomes in the gut ecosystem including virome, mycobiome, archaeome and helminths. *Microorganisms* 2020;8(4):483.
3. **Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB:** Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904.
4. **Hollister EB, Gao C, Versalovic J:** Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014;146(6):1449-1458.
5. **Guarner F, Malagelada JR:** Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361(9356):512-519.
6. **Kim N, Yun M, Oh YJ, Choi HJ:** Mind-altering with the gut: modulation of the gut-brain axis with probiotics. *J Microbiol* 2018;56(3):172-182.
7. **George S, Aguilera X, Gallardo P, Farfán M, Lucero Y et al.:** Bacterial gut microbiota and infections during early childhood. *Front Microbiol* 2022;12:793050.
8. **Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E:** Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17(4):219-232.
9. **Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ:** Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet* 2017;18(11):690-699.
10. **Weiss GA, Hennet T:** Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017;74(16):2959-2977.
11. **Chow J, Tang H, Mazmanian SK:** Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and in-

- inflammatory disease. *Curr Opin Immunol* 2011;23(4):473–480.
12. **Florez ID, Niño SLF, Beltrán ACP:** Acute infectious diarrhea and gastroenteritis in children. *Curr Infect Dis Rep* 2020;22(2):4.
 13. **Paternina CA, Parashar UD, Alvis GN, De Oliveira LH, Castaño ZA et al.:** Effect of rotavirus vaccine on childhood diarrhea mortality in five Latin American countries. *Vaccine* 2015;33(32):3923–3928.
 14. **O’Ryan M, Riera MM, Lopman B:** Norovirus in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(2):127–134.
 15. **Engevik MA, Banks LD, Engevik KA, Chang GAL, Perry JL et al.:** Rotavirus infection induces glycan availability to promote ileum-specific changes in the microbiome aiding rotavirus virulence. *Gut Microbes* 2020;11(5):1324–1347.
 16. **Hickman D, Jones MK, Zhu S, Kirkpatrick E, Ostrov DA et al.:** The effect of malnutrition on norovirus infection. *mBio* 2014;5(2):e01032–e01113.
 17. **Baldrige MT, Nice TJ, McCune BT, Yokoyama CC, Kambal A et al.:** Commensal microbes and interferon- λ determine persistence of enteric murine norovirus infection. *Science* 2015;347(6219):266–269.
 18. **Chen SY, Tsai CN, Lee YS, Lin CY, Huang KY et al.:** Intestinal microbiome in children with severe and complicated acute viral gastroenteritis. *Sci Rep* 2017;7:46130.
 19. **Xiong L, Li Y, Li J, Yang J, Shang L et al.:** Intestinal microbiota profiles in infants with acute gastroenteritis caused by rotavirus and norovirus infection: a prospective cohort study. *Int J Infect Dis* 2021;111:76–84.
 20. **Lee DK, Park JE, Kim MJ, Seo JG, Lee JH et al.:** Probiotic bacteria, *B. longum* and *L. acidophilus* inhibit infection by rotavirus *in vitro* and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39(2):237–244.
 21. **Castaño RN, Underwood AP, Merif J, Riordan SM, Rawlinson WD et al.:** Gut microbiome analysis identifies potential etiological factors in acute gastroenteritis. *Infect Immun* 2018;86(7):e00060–e000618.
 22. **Pop M, Walker AW, Paulson J, Lindsay B, Antonio M et al.:** Diarrhea in young children from low-income countries leads to large-scale alterations in intestinal microbiota composition. *Genome Biol* 2014;15(6):R76.
 23. **Gallardo P, Izquierdo M, Vidal RM, Soto F, Ossa JC et al.:** Gut microbiota–metabolome changes in children with diarrhea by diarrheagenic *E. coli*. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:485.
 24. **Kieser S, Sarker SA, Sakwinska O, Foata F, Sultana S et al.:** Bangladeshi children with acute diarrhoea show faecal microbiomes with increased *Streptococcus* abundance, irrespective of diarrhoea aetiology. *Environ Microbiol* 2018;20(6):2256–2269.
 25. **McFarland LV:** Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998;16(5):292–307.
 26. **Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA:** The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6(11):e280.
 27. **Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, Chang MW, Marotz CA et al.:** Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun* 2018;9(1):2872.
 28. **Bartlett JG:** Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346(5):334–339.
 29. **Young VB, Schmidt TM:** Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1203–1206.

30. **Kwon J, Kong Y, Wade M, Williams DJ, Creech CB *et al.***: Gastrointestinal microbiome disruption and antibiotic-associated diarrhea in children receiving antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2022;226(6):1109-1119.
31. **Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämäläinen AM, Härkönen T *et al.***, DIABIMMUNE Study Group: Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med* 2016;8(343):343ra81.
32. **Schubert AM, Rogers MA, Ring C, Mogle J, Petrosino JP *et al.***: Microbiome data distinguish patients with *Clostridium difficile* infection and non-*C. difficile*-associated diarrhea from healthy controls. *mBio* 2014;5(3):e01021-e01114.
33. **Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C *et al.***: Best practices for analyzing microbiomes. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(7):410-422.
34. **Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH *et al.***: Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol* 2018;3(11):1255-1265.
35. **Duan H, Yu L, Tian F, Zhai Q, Fan L *et al.***: Antibiotic-induced gut dysbiosis and barrier disruption and the potential protective strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62(6):1427-1452.
36. **Shi Y, Kellingray L, Zhai Q, Gall GL, Narbad A *et al.***: Structural and functional alterations in the microbial community and immunological consequences in a mouse model of antibiotic-induced dysbiosis. *Front Microbiol* 2018;9:1948.

La microbiota intestinal en las enfermedades hepáticas

Aldo Torre Delgado

INTRODUCCIÓN

El microbioma consiste en trillones de microorganismos (bacterias, hongos, virus) que viven en el tracto gastrointestinal. Sus genomas sobrepasan al genoma humano más de 150 veces, por lo que tienen un impacto importante en la salud del ser humano.¹ La microbiota intestinal coexiste en armonía con la del huésped, lo cual equivale a un sistema inmunitario sano, la prevención de la colonización patógena y el mantenimiento de la absorción y la digestión de nutrientes.²

En la actualidad las enfermedades hepáticas son una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. Recientemente se estableció el papel creciente de las alteraciones de la microbiota en la progresión y los desenlaces de ellas.

MICROBIOMA INTESTINAL NORMAL

Hay 10^{14} especies microbianas en el intestino, de las cuales la mayoría son comensales de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, con un porcentaje menor de *Cyanobacteria* y *Proteobacteria*.³ Se cree que el intestino humano es estéril en el momento del nacimiento y que la colonización bacteriana ocurre rápidamente una vez que se inicia la lactancia. El sitio inicial es la cavidad oral, con transición hacia el intestino delgado, principalmente a través de bacterias gramnegativas aerobias. En los adultos el estómago tiene bajas cargas bacterianas, principalmente

Lactobacilli, *Helicobacter* y *Candida*.⁴ Las poblaciones bacterianas en el duodeno y el yeyuno son similares; sin embargo, la cuenta se incrementa a 10^7 o 10^8 en el íleo distal, con aumento de las poblaciones de *Clostridia*, *Streptococci* y *Bacteroides*.⁴ Por último, a nivel del colon hay un incremento significativo de bacterias anaerobias.

La composición del microbioma intestinal se ve afectada por varios factores, como la dieta, el ejercicio, la edad, el sexo, la raza, el estado hormonal y el sistema inmunitario intestinal.

METABOLISMO BACTERIANO Y ENLACE CON EL HUÉSPED Y EL AMBIENTE

El genoma intestinal necesita sustratos metabólicos para la generación de metabolitos,⁵ los cuales se han asociado a múltiples efectos biológicos que regulan la función de la barrera intestinal, la inflamación sistémica, la respuesta inmunitaria adaptativa, los cambios epigenéticos, los cambios en el epitelio intestinal, el sistema inmunitario y la fisiología hepatobiliar.⁶ Una importante función es generada por la fermentación de polisacáridos a monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta.⁷ Recientemente fue reconocida la capacidad de las bacterias para metabolizar proteínas y producir una variedad de productos indoles con propiedades pleiotrópicas. Entre estos productos está el ácido indolpropiónico, que modula el estrés oxidativo y la inflamación.⁸ Las bacterias intestinales producen gases como el sulfuro de hidrógeno, el cual tiene numerosas propiedades de señalización a nivel intestinal.⁹

Hepatitis autoinmunitaria

La fisiopatología de la hepatitis autoinmunitaria involucra factores genéticos y ambientales, así como la tolerancia inmunitaria.¹⁰ Los estudios recientes han mostrado la asociación del microbioma intestinal y la patología autoinmunitaria, con una reducción de las concentraciones fecales de *Bifidobacteria* y *Lactobacilli*, en adición a un incremento de lipopolisacáridos en estadios avanzados.¹¹ Se ha demostrado que los pacientes con hepatitis autoinmunitaria tienen un incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal.¹¹ Muchos pacientes con inmunidad tienen anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, los cuales muestran una reacción cruzada con un antígeno encontrado en las bacterias intestinales.¹²

En lo referente a las patologías colestásicas inmunitarias, como la colangitis esclerosante primaria o la colangitis biliar primaria, se ha establecido por lo gene-

ral un incremento de *Veillonella*, *Enterococcus*, *Fusobacterium* y *Lactobacillus*, y una disminución de *Coprococcus*, *Desulfovibrio* y *Anaerostipes*.¹³

Daño hepático por consumo de alcohol

El daño hepático por consumo de alcohol va de la simple esteatosis a la esteatohepatitis, con una eventual progresión a fibrosis y cirrosis. Se han reportado el desarrollo de sobrepoblación bacteriana y disbiosis en los pacientes que presentan daño por alcohol.¹⁴ Para estos cambios en la biota intestinal se han propuesto diferentes mecanismos, incluyendo una disminución de la motilidad intestinal, lo cual contribuye a la sobrepoblación bacteriana, así como a los cambios en la inmunidad del huésped.

El daño hepático por alcohol se relaciona con niveles elevados de endotoxemia, lo cual se correlaciona con las alteraciones de la permeabilidad intestinal.¹⁵ En los pacientes sin cirrosis se ha encontrado una reducción en *Bacteroidetes* con incremento de *Proteobacteria*.¹⁶ El alcohol provoca disrupción en las uniones intercelulares estrechas, lo que resulta en translocación bacteriana.¹⁷ La endotoxemia genera la activación de receptores hepáticos tipo receptores tipo *toll*, lo cual lleva a una cascada de citocinas inflamatorias que resulta en el depósito de grasa intrahepática, inflamación y progresión de la fibrosis.¹⁷ Las bacterias que producen etanol endógeno también incrementan la permeabilidad intestinal y eventualmente empeoran la translocación bacteriana.

Las terapias dirigidas a la modulación de la microbiota intestinal quizá modifiquen favorablemente a los pacientes con daño por alcohol. Se ha encontrado que los antibióticos y los probióticos reducen la endotoxemia y mejoran la lesión hepática secundaria al alcohol.¹⁸ Algunos estudios han mostrado que los probióticos disminuyen los niveles de transaminasas y citocinas.¹⁹ De manera similar, la rifaximina mejora la sobrevida en la cirrosis alcohólica por vía de la modificación del microbioma intestinal.²⁰ Por último, en las formas graves de hepatitis alcohólica el trasplante de microbiota fecal ha mostrado efectos favorables en el tratamiento.²¹

Hepatitis virales

Poco se conoce del microbioma en las hepatitis virales. En Egipto un estudio demostró que los géneros *Prevotella* y *Faecalibacterium* son más abundantes, en adición a una concentración menor de *Acinetobacter*, *Veillonella* y *Phascolarctobacterium*, y que *Ruminococcus*, *Bifidobacterium* y algunos clostridiales se encuentran en altas concentraciones en las personas sanas,²² lo cual sugiere el papel

de la microbiota en el remodelamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. Un estudio de cohorte seccional analizó el microbioma de pacientes con hepatocarcinoma y mostró que la infección por virus C y el estadio del daño hepático se relacionan con una reducida alfa diversidad y diferentes patrones de comunidad.²³ Se ha hipotetizado que en la patogénesis el microbioma intestinal se asocia a una disminución de la producción de bilis, lo cual lleva a la sobrepopulación bacteriana de especies bacterianas patógenas e inflamatorias que incluyen *Enterobacteriaceae* y *Porphyromonadaceae*, con un descenso de *Firmicutes*.²⁴

Esteatosis/esteatohepatitis no alcohólica

La disbiosis se ha observado de manera recurrente en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus, dos enfermedades metabólicas fuertemente asociadas a la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés). Los estudios en seres humanos han demostrado diferencias en el microbioma de personas sanas vs. las que padecen esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) y cirrosis.

Esteatosis hepática no alcohólica y su relación con la fibrosis hepática

La NAFLD es definida como la acumulación de grasa a nivel hepático en más de 5% de los hepatocitos.²⁵ La enfermedad progresa a NASH, la cual es diagnosticada mediante biopsia, en la que se encuentran esteatosis, inflamación y balonización de hepatocitos.²⁶ La NASH puede progresar a fibrosis hepática, que es su principal condicionante, y eventualmente progresar a cirrosis²⁷ y hepatocarcinoma. La NAFLD es altamente prevalente, por lo que llega a afectar a 40% de la población mundial²⁸ y hasta a 90% de la población con obesidad.²⁹ La NAFLD y el síndrome metabólico conllevan un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2,³⁰ por lo que comparten perfiles de riesgo.

Esteatosis hepática no alcohólica y microbioma

Se han establecido varias hipótesis acerca de cómo la microbiota favorece el desarrollo de NAFLD, NASH y cirrosis. Se establece que un incremento de la permeabilidad intestinal lleva a la producción de lipopolisacáridos como respuesta del huésped, lo cual es un gatillo para la inflamación y la activación de metabolitos microbianos (N-óxido de trimetilamina, colina o etanol), así como a la señalización de ácidos biliares, los cuales afectan la inmunidad.³¹

Con base en estas hipótesis, los estudios en seres humanos que comparan la microbiota en los casos de NAFLD, NASH y NAFLD/cirrosis, y en las personas sanas han mostrado diferencias.

Microbioma de la esteatosis hepática no alcohólica

Al comparar a pacientes con NAFLD e individuos sanos se observa un incremento consistente del filo *Proteobacteria*³¹ y la familia de *Enterobacteriaceae*, y una disminución de *Rikenellaceae* y *Ruminococcaceae*.³²

Progresión de esteatosis hepática no alcohólica a esteatohepatitis no alcohólica-fibrosis

Pocos estudios se han enfocado en la progresión de la fibrosis en los pacientes con NAFLD-NASH. Los estudios actuales evidencian en los pacientes con fibrosis avanzada una disminución de las bacterias gramnegativas y de *Fusobacteria*, y un incremento de *Enterobacteriaceae*, bacterias grampositivas, *Firmicutes* y *Prevotellaceae*.³³

Otro estudio mostró que los pacientes con fibrosis avanzada F3-F4 presentan mayor cantidad de *Escherichia coli* y *Bacteroides vulgatus*.³³ La presencia de *Bacteroides vulgatus* es un hallazgo común en los pacientes con alteraciones metabólicas, en especial es los pacientes con incremento de la masa corporal, específicamente los sujetos con obesidad grave; asimismo, se asocia a resistencia a la insulina, y se encuentra disminuido en las personas que reciben probióticos (fructanos tipo inulina);³⁴ por su parte, *Escherichia coli* se encuentra elevada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.³⁵ Por último, los pacientes con cirrosis metabólica muestran disminución de *Lachnospiraceae*, *Veillonella* y *Prevotella*, e incremento de *Enterobacteriaceae*.³⁶

Cirrosis hepática

La cirrosis es la fase final de la enfermedad hepática crónica y se asocia a una cascada de eventos, de los cuales la sobrepoblación bacteriana y la disbiosis son centrales. Las toxinas bacterianas entran por vía de la vena porta a la circulación sistémica, causando directamente la muerte del hepatocito; la disbiosis afecta la función de la barrera intestinal, con incremento de la translocación bacteriana, llevando a infecciones, inflamación sistémica y vasodilatación, lo cual contribuye a la descompensación aguda y la falla orgánica.

La descompensación aguda y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF: *acute on chronic liver failure*) se caracterizan por una repentina disfun-

ción orgánica con elevada mortalidad a corto plazo. Los pacientes con pre-ACLF y ACLF presentan un alto grado de inflamación sistémica, usualmente precipitada por infecciones bacterianas o hepatitis alcohólica grave, o ambas. Sin embargo, los factores precipitantes no se llegan a identificar en 30% de los casos. Los diferentes perfiles de microbiota influyen en la descompensación y el desenlace de estos pacientes, por lo que la microbiota como un objetivo terapéutico es una estrategia promisoría para la prevención y el tratamiento de la descompensación aguda y la ACLF. Las opciones de tratamiento incluyen rifaximina, trasplante de microbiota fecal y enteroabsorbentes (p. ej., Yaq-001), que son factores microbianos sin efecto directo en la cinética de crecimiento bacteriano.

MICROBIOMA Y DESCOMPENSACIÓN

El papel de la microbiota en la progresión y la descompensación de la enfermedad hepática está totalmente establecido. Los cambios en la microbiota ocurren temprano en el desarrollo de la enfermedad hepática crónica, aun antes del daño hepático detectable, especialmente en las entidades condicionadas por el consumo de alcohol y la esteatosis.³⁷ Los diferentes estudios han mostrado cambios en la microbiota de los pacientes con cirrosis. Se sospecha que la actividad simpática propia del daño hepático es requerida para la regulación del tono de los vasos esplénicos y la motilidad se encuentra disminuida, lo cual lleva a translocación y sobrecrecimiento bacteriano, con aumento de la fermentación a nivel luminal.³⁸ Estos cambios en los metabolitos microbianos afectan las células epiteliales y hepáticas, específicamente la formación de ácidos grasos de cadena corta, los cuales son cruciales en la hemostasia de la placa epitelial y la inflamación.³⁹

Conforme avanza el daño hepático y se presenta la sobrepoblación bacteriana predominan los perfiles *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Enterococcaceae* y *Streptococcaceae*, con disminución de *Bacteroidetes*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Veillonellaceae* y *Lachnospiraceae*, independientemente de la etiología de la cirrosis.⁴⁰

Otra razón para la disbiosis intestinal en los pacientes cirróticos es la inadecuada circulación enterohepática, lo que se asocia a una disminución de la secreción primaria de ácidos biliares hacia la luz intestinal⁴¹. Por otro lado, los ácidos biliares están involucrados en la captación de grasa y proteínas hidrosolubles, las cuales tienen una relación directa con la coagulación (vitamina K y factores dependientes de vitamina K). Por último, los ácidos biliares son potentes moduladores del receptor X farsenoide (FXR, por sus siglas en inglés), crucial en la hemostasia de la barrera epitelial y la barrera hematointestinal.⁴² El FXR ha sido identificado como un buen objetivo para el tratamiento del paciente con daño

hepático, en un intento de disminuir la translocación bacteriana a través del agnismo. Los cambios en el sistema inmunitario incluyen disminución de la síntesis de péptidos antibacterianos, la inmunoglobulina A, las defensinas y la hipoclorhidria.⁴³

PROGRESIÓN A DESCOMPENSACIÓN

Conforme avanza el daño hepático la inflamación sistémica es mayor y se incrementan los niveles de estrés oxidativo, citocinas inflamatorias y marcadores de neutrófilos y macrófagos activados.⁴⁴ El grado de inflamación sistémica se eleva conforme lo hacen la gravedad, las infecciones, la falla renal, la encefalopatía hepática y la ACLF.⁴⁵

Los patógenos derivados del intestino asociados a daño molecular condicionan la mayor inflamación, se translocan, rompen la barrera intestinal y por vía del torrente portal alcanzan la circulación sistémica. La descompensación del daño hepático no sólo empeora con el incremento de la permeabilidad intestinal, sino con la translocación de las bacterias. Se ha encontrado que las infecciones micóticas se asocian a ACLF en un alto porcentaje, dando como resultado una elevada mortalidad.⁴⁶

En la cirrosis descompensada se observa una reducción fecal de *Clostridiales XIV*, *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, con incremento de los taxones *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae* y *Enterobacteriaceae*.⁴⁷ La patogenicidad bacteriana es mediada por la toxina citolisina, secretada por *Enterococcus faecalis*, que en la microbiota se asocia a una mayor mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica,⁴⁸ y por la candidalísina, secretada por *Candida* y asociada a gravedad y mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica,⁴⁹ que puede dañar directamente el hepatocito, empeorando la función hepática.

En relación con el virus, el taxón *Herpesviridae* se asocia a un incremento de la mortalidad a 90 días en los pacientes con hepatitis alcohólica.⁵⁰

La colestasis causa reflujo de ácidos biliares del hepatocito hacia la circulación y disminuye el flujo biliar hacia el sistema biliar y el intestino. El bajo flujo biliar y la menor cantidad de ácidos biliares condiciona un incremento de la sobrepoblación bacteriana, afectando la composición de la microbiota durante las fases de descompensación.

Por otro lado, la disbiosis reduce la conversión de ácidos biliares primarios a secundarios, afectando la barrera intestinal por actividad del FXR.⁵¹ Los pacientes con cirrosis avanzada tienen menos cantidad de ácidos biliares fecales, lo cual se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad (modelo para enfermedad hepática en etapa terminal).⁵²

POTENCIALES IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Lactulosa

La lactulosa ha mostrado que incrementa la alfa diversidad en ratones sanos,⁵³ que a su vez eleva la cantidad de *Veillonellaceae* y *Bifidobacteriaceae*, con reducción de las especies *Bacteroidaceae* y *Fusobacteriaceae*.⁵⁴ El impacto de la lactulosa en la reducción de la disbiosis es incierto, pero en los pacientes cirróticos con enfermedad hepática bajo tratamiento con lactulosa se ha observado un incremento de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Bacteroidaceae*, con reducción en *Enterococcus*, aunado a una disminución de los niveles plasmáticos de amonio, mejoría en las pruebas neuropsicométricas y reducción de la progresión a las formas clínicas de la enfermedad hepática.⁵⁵ La lactulosa disminuye el pH fecal con incremento de las bacterias aerobias y anaeróbicas, y *Lactobacillus*.

La dieta también ha sido evaluada. Una publicación reciente comparó la dieta estadounidense con la turca en los pacientes con cirrosis. La dieta turca rica en productos fermentados de leche, café, té y chocolate se asocia a un incremento de la diversidad microbiana. Se mostró que el café, el té, las verduras y los cereales protegen de las rehospitalizaciones durante los primeros 90 días.⁵⁶

Trasplante fecal

Parece ser una herramienta promisoriosa, aunque está pendiente definir su eficacia, dosis, vía de administración, taxón involucrado y potencial impacto benéfico.

Rifaximina

Hasta 25% de los pacientes con cirrosis consumen antibióticos a largo plazo, con indicación en las profilaxis primaria o secundaria de peritonitis bacteriana espontánea, y en la prevención o la recurrencia de enfermedad hepática.⁵⁷

La rifaximina es un medicamento antibactericida derivado de la rifamicina que se une irreversiblemente a la polimerasa dependiente de DNA, inhibiendo la síntesis bacteriana de RNA. Su espectro es amplio contra las bacterias grampositivas, gramnegativas, aeróbicas y anaeróbicas, incluidas las especies que producen amonio. La rifaximina puede reducir la inflamación epitelial al inhibir la actividad del factor nuclear kappa beta por vía del receptor X de pregnano, reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias. La rifaximina disminuye el riesgo de recurrencia de enfermedad hepática manifiesta, la necesidad de rehospitalización en los primeros 30 días y el ingreso en urgencias.⁵⁸

Por último, el tratamiento con rifaximina eleva los niveles de ácidos grasos saturados (mirístico, caprílico, palmítico, oleico y eicosanoico) y no saturados (linoleico, linoléico, araquidónico), con un impacto directo en los taxones *Enterobacteriaceae*, *Porphyromonadaceae* y *Bacteroidaceae*.⁵⁹

Absorbentes

La manipulación del microbioma intestinal puede ser a través de la absorción intraluminal, los metabolitos microbianos o los ligandos. Algunos estudios se han orientado a la enteroabsorción o factores patogénicos, como el amonio, la modulación de endotoxinas o las vías de señalización de ácidos biliares.

El primer absorbente en la cirrosis fue AST-120, una microesfera de carbón que ha demostrado efectividad para absorber amonio y disminuir el estrés oxidativo y el edema cerebral.⁶⁰

Yaq-001 es el enteroabsorbente más reciente estudiado en la cirrosis. Es un carbón sintético no absorbible que tiene la ventaja de unir indoles, acetaldehído y N-formil-metionil-leucil-fenilalanina. Se ha visto que reduce la lesión hepática, la presión portal, las especies reactivas de oxígeno y los lipopolisacáridos.⁶¹

Modulación de las vías de señalización de los ácidos biliares

La manipulación de las vías de señalización de los ácidos biliares mediante agonistas del FXR o secuestro intraluminal de los mismos ha mostrado un impacto en los desenlaces clínicos de los pacientes con cirrosis. La mayoría de los estudios son con ácido obeticólico, principalmente en los pacientes precirróticos, y NASH. Se ha observado que el ácido obeticólico disminuye la translocación bacteriana de 78.3 a 33.3%, modulando la composición de la microbiota. El tratamiento tiene efectos favorables en los péptidos ileales, la expresión de uniones estrechas, la inflamación intestinal y la fibrosis hepática.

Secuestro de ácidos biliares

El colesevelam es un secuestrador de ácidos biliares que ha mostrado que atenúa la colestasis hepática en modelos en animales. Por otro lado, el sevelamer en modelos murinos con NASH muestra efectos favorables en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y disminuye la esteatosis, la inflamación y la fibrosis, mediado a través de la mejoría de la alfadiversidad de las endotoxinas intraluminales.

CONCLUSIONES

El entendimiento de la composición y la función del microbioma intestinal en los pacientes con daño hepático es fundamental, ya que la microbiota se encuentra involucrada en la progresión y el desenlace de los pacientes con hepatopatías, lo cual abre una importante ventana terapéutica para el uso de medicamentos o maniobras que pueden modificar la historia natural de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. **Qin J, Li R, Raes J et al.**: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 210;464:59-65.
2. **Nicholson JK, Holmes E, Kinross J et al.**: Host gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336:1262-1267.
3. **Duerkop BE, Plamer KL, Horburh MJ**: Enterococcal bacteriophages and genome defense. En: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y et al.: *Enterococci: from commensals to leading causes of drug resistant infection*. Massachusetts, Eye and Ear Infirmary, 2014.
4. **Kopanski Z, Brandys J, Piekoszewski W et al.**: The bacterial flora and the changes of the N-nitrosamine concentration in the operated stomach. *Przegl Lek* 2011;58:348-350.
5. **Simenhoff ML, Saukkonen JJ, Burke JF et al.**: Bacterial populations of the small intestine in uremia. *Nephron* 1978;22:63-68.
6. **Arslan N**: Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014;20:16452-16463.
7. **Yang H, Duan Z**: The local defender and functional mediator: gut microbiome. *Digestion* 2018;97:137-145.
8. **Backhed F, Fraser CM, Ringel Y et al.**: Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12:611-622.
9. **Wikoff WR, Anfora AT et al.**: Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:3698-3703.
10. **Mackay IR**: Autoimmune hepatitis: what must be said. *Exp Mol Pathol* 2012;93:350-353.
11. **Lin R, Zhou L, Zhang J et al.**: Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:5153-5160.
12. **Terjung B, Sohne J, Lechtenberg B et al.**: pANCAs in autoimmune liver disorders recognize human beta tubulin isotype 5 and cross react with microbial protein FtsZ. *Gut* 2010;59:808-816.
13. **Sabino J, Viera Silva S, Machiels K et al.**: Primary sclerosing colangitis is characterized by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016;65:577-594.
14. **Bode C, Kolepke R, Schafer K et al.**: Breath hydrogen excretion in patients with alcoholic liver disease-evidence of small intestinal bacterial overgrowth. *Z Gastroenterol* 1993;31:3-7.
15. **Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A et al.**: The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology* 2008;48:1224-1231.
16. **Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H et al.**: Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021;302:G966-G978.

17. **Szabo G:** Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015;148:30-36.
18. **Nanji AA, Khettry U, Sadzadesh SM:** *Lactobacillus* feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205:243-247.
19. **Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S et al.:** Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:945-961.
20. **Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P et al.:** Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:450-455.
21. **Philips CA, Phadke N, Ganesan K et al.:** Corticosteroids, nutrition, pentoxifylline, or fecal microbiota transplantation for severe alcoholic hepatitis. *Indian J Gastroenterol* 2018; 37:215-225.
22. **Aly AM, A del A, El-Gendy AO et al.:** Gut microbioma alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut Pathog* 2016;8:42.
23. **Heidrich B, Vital M, Plumeier I et al.:** Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. *Liver Int* 2018;38:50-58.
24. **Qin N, Yang F, Li A et al.:** Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59-64.
25. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity: EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59:1121-1140.
26. **Bedossa P:** Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesion in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012;56:1751-1759.
27. **Lu ZY, Shao Z, Li YL et al.:** Prevalence of and risk factors for non alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: an 8 year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2016;22: 3663-3669.
28. **Fazel Y, Koening AB, Sayiner M et al.:** Epidemiology and natural history of non alcoholic liver disease. *Metabolism* 2016;65:1017-1025.
29. **Brandl K, Schnabl B:** Intestinal microbiota and non alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:128-133.
30. **Raman M:** Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with non alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:868-875.
31. **Wang B:** Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2016;6:32002.
32. **Boursier J:** The severity of non alcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016;63:764-775.
33. **Loomba R:** Gut microbiome-based metagenomic signature for non invasive detection of advanced fibrosis in human non alcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 2017;25(5):1054-1062.
34. **Dewulf E et al.:** Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double-blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 2013;62:1112-1121.
35. **Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T et al.:** Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015;528:262-266.
36. **Shen F et al.:** Gut microbiota dysbiosis in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017;16:375-381.
37. **Schnabl B, Brenner DA:** Interactions between the intestinal microbiome and liver disease. *Gastroenterology* 2014;146:1513-1524.

38. **Fukui H, Wiest R:** Changes of intestinal functions in liver cirrhosis. *Inflamm Intest Dis* 2016;1:24-40.
39. **Park J, Kim M, Kang SG et al.:** Short chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol* 2015;8:80-93.
40. **Oh TG, Kim SM, Caussy C et al.:** A universal gut microbiome-derived signature predicts cirrhosis. *Cell Metab* 2020.
41. **Kakiyama G, Pandak WM, Gillvet PM et al.:** Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:949-955.
42. **Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B et al.:** FXR modulates the gut vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2019; 71:1126-1140.
43. **Shindo K, Machida M, Miyakawa K et al.:** A syndrome cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2084-2091.
44. **Monteiro S, Grandt J, Uschner FE et al.:** Differential inflammasome activation predisposes to acute on chronic liver failure in human and experimental cirrhosis with and without previous decompensation. *Gut* 2020;8:123-145.
45. **Michelena J, Altamirano J, Abrales JG et al.:** Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1998;27:1127-1232.
46. **Bajaj JS, Reddy RK, Tandon P et al.:** Prediction of fungal infection development and their impact on survival using the NACSELD cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113:556-563.
47. **Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB et al.:** Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014;60:940-947.
48. **Duan Y, Llorente C, Lang S et al.:** Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 2019;575:505-511.
49. **Chu H, Duan Y, Lang S et al.:** *Candida albicans* exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease. *J Hepatol* 2020;72:391-400.
50. **Jiang L, Lang S, Duan Y et al.:** Intestinal birome in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2020;61:223-245.
51. **Hartmann P, Hochrath K, Horvath A et al.:** Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice. *Hepatology* 2018;67:2150-2166.
52. **Brandl K, Harmann P, Jik LJ et al.:** Dysregulation of serum bile acids and FGF 19 in alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2018;69:396-405.
53. **Zhai S, Zhu L, Qin S et al.:** Effect of lactulose intervention on gut microbiota and short chain fatty acid composition of C57BL/6J mice. *Microbiology Open* 2018;7:e00612.
54. **Ferreira MDE, Salavati SS, Shoenebeck JJ et al.:** Lactulose drives a reversible reduction and qualitative modulation of the fecal microbiota diversify in healthy dogs. *Sci Rep* 2019;9:13350.
55. **Ziada DH, Soliman HH, El Yamany SA et al.:** Can *Lactobacillus acidophilus* improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. *Arab J Gastroenterol* 2013;14:116-122.
56. **Bajaj JS, Idilman R, Mabudian L et al.:** Diet affects gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international cirrhosis cohort. *Hepatology* 2018;68:234-247.
57. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: drug-

- induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222-1261.
58. **Hudson M, Radwan A, Di Maggio P et al.:** The impact of rifaximin alpha on the hospital resource use associated with the management of patients with hepatic encephalopathy: a retrospective observational study (IMPRESS). *Frontline Gastroenterol* 2017;8:243-251.
 59. **Kimer N, Pedersen JS, Tavenier J et al.:** Rifaximin has minor effects on bacterial composition, inflammation, and bacterial translocation in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:307-314.
 60. **Fuchs CD, Paumgartner G, Militz V et al.:** Colesevelam attenuates cholestatic liver and bile duct injury in *Mdr2(-/-)* mice by modulating composition, signalling and excretion of faecal bile acids. *Gut* 2018;67:1683-1691.
 61. **Tsuji Y, Kaji K, Kitade M et al.:** Bile acid sequestrant, sevelamer ameliorates hepatic fibrosis with reduced overload of endogenous lipopolisaccharide in experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Microorganisms* 2020:8.

Microbioma y cáncer gastrointestinal

José Luis Tamayo de la Cuesta, Laura Ofelia Olivares Guzmán,
Paulo César Gómez Castaños

INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo una preocupación seria a nivel mundial. La carcinogénesis es un proceso multifactorial que involucra alteraciones genéticas y ambientales. Desde 1990 se estima que de 15.4 a 17.8% del total de los cánceres se relacionan con infecciones, de los cuales de 21 a 26.3% y de 5 a 9% de los casos se presentan en los países en vías de desarrollo y los países desarrollados, respectivamente. Sin embargo, de los 3.7×10^{30} microorganismos en el mundo, solamente algunos han sido descritos como agentes carcinogénicos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Ellos incluyen *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, virus del papiloma humano, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano tipo 8, virus linfotrópico de células T tipo 1, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium*.¹

A pesar de que los seres humanos son colonizados por trillones de microorganismos en general, solamente algunos individuos llegan a desarrollar cáncer. Por lo tanto, el huésped, la microbiota y otros factores de riesgo se consideran responsables del proceso de carcinogénesis.²

MICROBIOTA Y CÁNCER DE ESÓFAGO

El carcinoma esofágico (CE) es el tumor maligno más agresivo del aparato digestivo y el octavo cáncer más frecuente en el mundo.³ Se reconoce que el desarrollo

de CE implica varios factores en un proceso de múltiples etapas. Se ha demostrado que el consumo de alcohol y tabaco, las deficiencias nutricionales y los agentes infecciosos, entre otros, tienen una relación con la carcinogénesis esofágica.⁴ Las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), especialmente los tipos 16 y 18, se han reportado como un posible factor de riesgo para CE. Los resultados de una revisión sistemática mediante un metaanálisis de 33 estudios aleatorizados reportaron una tasa de infección por VPH en el grupo de pacientes con CE de 46.5% y una tasa de infección por VPH en el grupo control de 26.2% (razón de momios 1.62; intervalo de confianza 95% de 1.33 a 1.98).⁵ Estos resultados indican que la infección por VPH y la incidencia de CE están estrechamente asociadas.

Sin embargo, el conocimiento de la microbiota del esófago es limitado y se sabe poco acerca del papel de la disbiosis de la microbiota esofágica y el cáncer. La enfermedad por reflujo gastroesofágico y el esófago de Barrett (EB) son los dos factores de riesgo principales para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico (ACE). El reflujo de ácido y bilis hacia la porción distal del esófago desencadena inflamación de la mucosa esofágica, lo que resulta en la producción de mediadores inflamatorios, como las interleucinas 8 y 1b, y la infiltración de células inmunitarias.

Tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo se activan, lo que lleva a un aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno y del receptor de tirosinasa, los cuales configuran el escenario para la progresión de la esofagitis a ACE. Igual que en otras partes del sistema digestivo, la inflamación crónica puede desempeñar un papel fundamental en la progresión de la metaplasia intestinal del EB hacia la displasia o el ACE.

Por otro lado, la infección por *Helicobacter pylori* se ha reportado como un factor protector para ACE en los seres humanos, lo cual demuestra el efecto de la microbiota en la carcinogénesis. Existe una abundancia relativa alta de *Enterobacteriaceae* en el estómago de los pacientes con esofagitis y EB, en comparación con la población general. Se ha propuesto que los antibióticos pueden modificar el microbioma en el esófago de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.⁶ Existen pocos estudios en relación con la diversidad de la microbiota esofágica en los pacientes con carcinoma esofágico de células escamosas o adenocarcinoma.

En un estudio reciente los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y EB mostraron una disminución significativa del conteo de bacterias, excepto de *Campylobacter*, en comparación con los pacientes con cáncer. Por medio de estudios de reacción en cadena de la polimerasa de la subunidad 16S de RNA ribosomal se investigó la composición de la microbiota normal en el tercio distal del esófago, y se encontró que los grupos de *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella* fueron los más prevalentes en las biopsias esofágicas.⁷

MICROBIOTA Y CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico es uno de los más frecuentes. Hay múltiples factores, como la genética del huésped, el ambiente y *Helicobacter pylori* que tienen un papel fundamental en el desarrollo del cáncer gástrico.⁸ Solamente 3% de las personas infectadas con *Helicobacter pylori* del mundo desarrollan cáncer gástrico,⁸ lo cual enfatiza la importancia de otros factores en la carcinogénesis gástrica. Además, se ha demostrado que el uso a largo plazo de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los pacientes *Helicobacter pylori* positivos promueve la colonización gástrica de microbiota distinta de *Helicobacter pylori* y conduce al desarrollo de gastritis atrófica.⁹ Por otro lado, la infección crónica por *Helicobacter pylori* modifica la composición de la microbiota gástrica al aumentar el pH gástrico y crear nichos especiales para la colonización bacteriana.⁹ Gracias a la aplicación de la tecnología de secuenciación metagenómica en microbiología ha sido posible identificar microbiota distinta de *Helicobacter pylori* en el estómago. Se han detectado cinco filos: *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Firmicutes*. El filo *Proteobacteria* (a la cual pertenece *Helicobacter pylori*) parece ser el más abundante en la microbiota gástrica normal, seguido de *Firmicutes* y en menor proporción de *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Fusobacteria*. La disbiosis también se asocia a la carcinogénesis gástrica.¹⁰ Utilizando la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa se ha demostrado que los pacientes con cáncer gástrico tienen una composición de microbiota muy diversificada, ejemplificada por la reducción de *Porphyromonas*, *Neisseria*, grupo TM7, *Prevotella pallens* y *Streptococcus sinensis*, y el enriquecimiento simultáneo de *Lactobacillus coleohominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Lachnospiraceae*.¹¹ El modelo tradicional de Correa acerca de la carcinogénesis gástrica representa una secuencia de estadios a partir de la gastritis crónica, la atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y la displasia durante el desarrollo del cáncer gástrico. Los estudios han demostrado un cambio gradual de la comunidad microbiana a lo largo de esta cascada de carcinogénesis. Se han descrito cambios en la diversidad bacteriana y la abundancia,¹² especialmente en el cáncer gástrico, que alberga un perfil distintivo de microbiota. Además, se ha reportado una asociación inversa entre la abundancia de *Helicobacter pylori* y la diversidad bacteriana en las etapas precancerosas, las cuales se corrigieron tras la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.¹³

MICROBIOTA Y CÁNCER DE COLON

El cáncer de colon y recto (CCR) tiene una alta prevalencia a nivel mundial y causa cerca de 500 000 muertes cada año. Su incidencia es más alta en los países oc-

cidentales en vías de desarrollo. La marcada diferencia en la epidemiología del CCR se refleja en diferentes hábitos dietéticos, como el elevado consumo de proteínas de origen animal (dieta occidental) vs. la dieta a base de plantas y la dieta mediterránea.¹⁴ La microbiota intestinal promueve el desarrollo y la función del sistema inmunitario del intestino. Además, desempeña un papel importante al conservar la integridad de la barrera de la mucosa, asegurando la digestión y la absorción de los nutrientes, así como la angiogénesis.¹⁵ Hoy en día se reconoce que la etiología del CCR es multifactorial e incluye los factores de riesgo genéticos, moleculares, inflamatorios y ambientales; recientemente la microbiota del intestino fue reconocida como un nuevo contribuyente ambiental al CCR. La interacción del microbioma intestinal con la inflamación ha sido evidente en los estudios que demuestran que la inflamación de manera aislada o la presencia de bacterias o de metabolitos bacterianos por sí solos no es suficiente para promover la carcinogénesis. Más bien las interrelaciones complejas con el microbioma intestinal, la inflamación, la genética y otros factores ambientales son necesarias para la progresión del CCR. El modelo aceptado de mecanismo de CCR inducido por bacterias se basa en un incremento de la liberación de toxinas producidas por las bacterias, la disminución de los metabolitos beneficiosos derivados de bacterias, la interrupción de la barrera epitelial, la producción de compuestos procarcinógenos y las alteraciones en la microbiota intestinal o disbiosis. Todos estos mecanismos conducen a una activación aberrante del sistema inmunitario, con inflamación crónica, aumento de la proliferación celular y finalmente el desarrollo de CCR.¹⁶ Hace poco más de dos décadas un estudio reportó 15 especies bacterianas asociadas a un mayor riesgo de desarrollar CCR, incluidas dos especies de *Bacteroides* (*Bacteroides vulgatus* y *Bacteroides stercoris*), dos especies de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium angulatum*), cinco especies de *Eubacterium* (*Eubacterium rectale 1 y 2*, *Eubacterium eligens 1 y 2*, *Eubacterium cylindroides*), tres especies de *Ruminococcus* (*Ruminococcus torques*, *Ruminococcus albus* y *Ruminococcus gnavus*), *Streptococcus hansenii*, *Fusobacterium prausnitzii* y *Peptostreptococcus productus 1*. Los autores también informaron cinco especies bacterianas asociadas a un menor riesgo de desarrollo de CCR, incluidas algunas especies de *Eubacterium*, *Lactobacillus S06*, *Peptostreptococcus DZ2* y *Fusobacterium AB*.¹⁷

Muchos estudios clínicos han demostrado una asociación entre disbiosis, cambios en la composición de la microbiota y aumento de ciertas cepas bacterianas en el CCR humano, como *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli*.^{18,19}

En otro estudio reciente el análisis genómico reveló un “enriquecimiento significativo” de *Fusobacterium* en el CCR. En otros estudios se reportó que los filos más dominantes en las bacterias adherentes a pólipos adenomatosos precancerosos fueron *Firmicutes* (62%), *Bacteroidetes* (26%) y *Proteobacteria* (11%).

Sin embargo, otros estudios sugieren la asociación del género *Fusobacterium* con CCR.²⁰

Recientemente se describió que *Faecalibacterium prausnitzii*, miembro del grupo de *Clostridioides leptum*, podría representar una bacteria comensal beneficiosa. La investigación clínica ha observado que la bacteria se encuentra en bajas proporciones en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática.²¹ Sin embargo, la capacidad potencial de este microorganismo en términos de prevención antiinflamatoria y de colitis puede depender de la capacidad para inducir la secreción de interleucina 10 y la modulación de células T reguladoras. Los componentes de la microbiota intestinal son ideales para influir en la carcinogénesis del CCR, ya que las herramientas utilizadas por estos microorganismos para sobrevivir, proliferar y evitar la detección inmunitaria en la mucosa del colon son capaces de convertirse en armas promotoras de tumores en un entorno precanceroso displásico. Por lo tanto, el papel de la microbiota en el CCR es cada vez más evidente y tal vez representa un nuevo enfoque hacia el mejor manejo terapéutico de los pacientes portadores de esta neoplasia.

MICROBIOTA Y CÁNCER HEPÁTICO

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. El CHC se desarrolla casi exclusivamente en pacientes con enfermedad hepática crónica, provocado por un círculo vicioso de daño hepático, inflamación y regeneración durante décadas. La evidencia actual sugiere un papel importante del microbioma bacteriano en la progresión de la enfermedad hepática y el desarrollo de CHC.

La disbiosis de la microbiota intestinal puede conducir a una translocación microbiana, definida como la migración de microorganismos viables o endotoxinas bacterianas, como productos de fermentación de aminoácidos, patrón molecular asociado a patógenos y ácidos grasos de cadena corta, de la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y otros sitios extraintestinales. Tanto la microbiota intestinal como las células progenitoras desempeñan un papel clave en la patogénesis de la cirrosis y del CHC. Un estudio clínico incluyó a 15 pacientes con cirrosis sometidos a trasplante de hígado, que fueron pareados con un grupo de 15 pacientes con cirrosis y CHC, también sometidos a trasplante. No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a edad y sexo, y se combinaron de acuerdo con la etiología de la cirrosis y el modelo para los puntajes de enfermedad hepática en etapa terminal. Los autores evaluaron de forma prospectiva la microbiota intestinal de todos los pacientes en el periodo previo al trasplante, y observaron un marcado aumento de *Escherichia coli* en los pacientes con CHC, en compara-

ción con los que tenía cirrosis, pero no CHC.²² Estos resultados sugieren un posible papel de *Escherichia coli* en la carcinogénesis hepatocelular. Se requieren más estudios a gran escala para confirmar esta asociación e investigar los mecanismos potenciales asociados a esta correlación.

MICROBIOTA Y CÁNCER DE PÁNCREAS

El adenocarcinoma ductal pancreático es uno de los cánceres más mortales y es el tipo de cáncer pancreático más frecuente. Varios estudios han demostrado que la microbiota intestinal puede influir en la carcinogénesis pancreática al promover la inflamación y la activación de la respuesta inmunitaria, y perpetuar la inflamación asociada al cáncer.²³

Los microorganismos pueden inducir respuestas inmunitarias leves y sostenidas, así como reacciones inflamatorias, que dan como resultado el desarrollo de cáncer pancreático.²⁴ Las evidencias recientes sugieren que la disbiosis de la cavidad oral está asociada a un mayor riesgo de cáncer de páncreas; estos datos están respaldados por observaciones de una asociación positiva entre la periodontitis crónica y el cáncer de páncreas.²⁵ En un estudio reciente se describió cómo la microbiota de la cubierta de la lengua humana podría actuar como una herramienta de diagnóstico para el cáncer de páncreas.²⁶ Mediante sofisticadas tecnologías de secuenciación de genes se examinó la diversidad del microbioma en muestras de la superficie de la lengua, y se descubrió que 30 pacientes con cáncer en la cabeza del páncreas estaban colonizados por microbiomas notablemente diferentes, en comparación con 25 individuos sanos. Sorprendentemente, la abundancia de cuatro tipos de bacterias (niveles bajos de *Haemophilus* y *Porphyromonas*, y niveles altos de *Leptotrichia* y *Fusobacterium*) podría distinguir a los pacientes con cáncer pancreático de los individuos sanos.

Es muy probable que la inflamación sistémica, los componentes bacterianos y los productos metabólicos estén involucrados, pero el tropismo tisular específico, la posible translocación de la microbiota y los mecanismos moleculares de la carcinogénesis impulsada por la microbiota en sitios distales son hasta ahora muy poco conocidos.

REFERENCIAS

1. **Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F et al.:** Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e609-e616.
2. **De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F et al.:** Global burden of cancers

- attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-615.
3. **Parkin DM:** The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol* 2008;13:102-111.
 4. **Rubenstein JH, Shaheen NJ:** Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015;149(2):302-317.
 5. **Wang J, Zhao L, Yan H, Che J et al.:** A meta-analysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide. *PLoS One* 2016;11:e0159140.
 6. **Neto AG, Whitaker A, Pei Z:** Microbiome and potential targets for chemoprevention of esophageal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2016;43:86-96.
 7. **Pei Z, Bini EJ, Yang L et al.:** Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4250-4255.
 8. **Brawner KM, Morrow CD, Smith PD:** Gastric micro-biome and gastric cancer. *Cancer J* 2014;20:211-216.
 9. **Sanduleanu S, Jonkers D, de Bruijère A et al.:** Double gastric infection with *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* bacteria during acid-suppressive therapy: increase of pro-inflammatory cytokines and development of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1163-1175.
 10. **Izasa H, Ishihara S, Richardo T et al.:** Dysbiotic infection in the stomach. *World J Gastroenterol* 2015;21:11450-11457.
 11. **Avilés JF, Vázquez JF, Medrano GR et al.:** Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep* 2014;4:4202.
 12. **Dias JE, Libânio D, Borges CM et al.:** Gastric microbiota and carcinogenesis: the role of non-*Helicobacter pylori* bacteria—a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:530-540.
 13. **Li TH, Qin Y, Sham PC et al.:** Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017;7:44935.
 14. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al.:** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
 15. **Azcárate PMA, Sikes M, Bruno BJM:** The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:G401-G424.
 16. **Schwabe RF, Jobin C:** The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(11):800-812.
 17. **Moore WE, Moore LH:** Intestinal flora of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:3202-3207.
 18. **Yu J, Feng Q, Wong SH et al.:** Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut* 2017;66:70-78.
 19. **Liang Q, Chiu J, Chen Y et al.:** Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:2061-2070.
 20. **Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS et al.:** Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:292-298.
 21. **Machiels K, Joossens M, Sabino J et al.:** A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63(8):1275-1283.
 22. **Grat M, Wronka KM, Krasnodebski M et al.:** Profile of gut microbiota associated with

- the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis. *Transplant Proc* 2016; 48:1687-1691.
23. **Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, Miller G:** Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J* 2014;20:195-202.
 24. **Wörmann SM, Diakopoulos KN, Lesina M, Algu IH:** The immune network in pancreatic cancer development and progression. *Oncogene* 2014;33:2956-2967.
 25. **Otomo CJ, Pucher JJ, Rethman MP et al.:** State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12(Suppl 3):20-28.
 26. **Haifeng Lu, Zhigang Ren, Ang Li et al.:** Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls. *J Oral Microbiol* 2019;11:1-12.

Microbioma y enfermedades del páncreas

Mario Peláez Luna

INTRODUCCIÓN

El microbioma intestinal está integrado por al menos 1 000 diferentes especies de microorganismos en cantidades de 10 a 20 veces mayores que el total de células encontradas en el cuerpo humano, e incluye bacterias, hongos, virus y esporas.

El microbioma intestinal tiene una gran influencia en los estados salud y enfermedad, pues desempeña un papel primordial en el desarrollo y la regulación del sistema inmunitario (innato y adaptativo) de la mucosa gastrointestinal, así como en la protección contra los patógenos, pues ayuda a mantener la integridad intestinal y regula la permeabilidad de la barrera gastrointestinal.

En condiciones normales los organismos que integran el microbioma intestinal se encuentran en un estado simbiótico con su hospedero y contribuyen a la homeostasis intestinal.

La ruptura del equilibrio entre el microbioma intestinal, el sistema inmunitario y la barrera epitelial provoca disbiosis, que protagoniza diversas condiciones patológicas mediadas por procesos inflamatorios, como enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, cáncer gastrointestinal (p. ej., esófago, estómago, etc.) y quizá enfermedades pancreáticas.

RELACIÓN PÁNCREAS-INTESTINO

El páncreas se considera un órgano estéril, aunque algunos reportes sugieren lo contrario, pues se han encontrado bacterias en su interior. Sin embargo, el tipo

de bacterias encontradas (p. ej., *Brevibacterium*, *Chlamydiales*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*) sugiere que representan una colonización o una contaminación asociada a instrumentación previa (p. ej., colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, pancreatoscopia), por lo que es posible que la microbiota intestinal sea la involucrada en uno o más procesos patológicos en las diferentes pancreatopatías.

La presencia de bacterias en el páncreas puede inducir la producción de péptidos antimicrobianos (PAM). Los PAM pancreáticos son influidos por la microbiota intestinal y pueden modular a las células inmunitarias intrapancreáticas; cuando ingresan al intestino delgado a través de la excreción de jugo pancreático los PAM son capaces de alterar la microbiota intestinal, por lo que a través de ellos se establece y regula una conversación bidireccional entre el páncreas y el intestino. Un ejemplo de ello es la respuesta a uno de los PAM pancreáticos, denominado CRAMP. Este último controla la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de la microbiota intestinal, y su presencia genera un cambio en el fenotipo de los macrófagos intrapancreáticos, que deja de ser de tipo inflamatorio para convertirse en regulador. Este cambio disminuye la producción de factor de necrosis tumoral por parte de los macrófagos e incrementa la producción del factor de crecimiento tisular beta.

En la pancreatitis aguda (PA), la pancreatitis crónica (PC) y el cáncer de páncreas (CaP) se ha descrito la presencia de respuesta inflamatoria con intensidades variables. Se sabe que las diferentes etiologías suelen acompañarse de desequilibrios metabólicos, inflamatorios y antiinflamatorios que pueden favorecer el desarrollo de disbiosis intestinal y las alteraciones de la permeabilidad intestinal, facilitando la translocación bacteriana, que potencialmente podría estimular la producción de PAM pancreáticos a la producción además de perpetuar diversas alteraciones inflamatorias, antiinflamatorias e inmunitarias.

PANCREATITIS AGUDA

La PA es un estado inflamatorio en el que se observa un desequilibrio en los niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Durante su evolución puede ocurrir necrosis del tejido pancreático o peripancreático, o ambos, daño intestinal, daño a otros órganos, translocación bacteriana y diversas complicaciones infecciosas y no infecciosas.

Las complicaciones infecciosas locales (p. ej., necrosis infectada) se asocian a peores desenlaces en la evolución de la PA. Entre los distintos mecanismos descritos, el incremento de la permeabilidad intestinal parece ser responsable del desarrollo de necrosis infectada, la cual perpetúa e intensifica la respuesta inflama-

toria sistémica, que es uno de los factores responsables del desarrollo de complicaciones sistémicas y de las fatalidades observadas.

Se ha intentado asociar la presencia de ciertas poblaciones bacterianas a la gravedad de la PA. Un estudio multicéntrico comparó las poblaciones bacterianas en las heces fecales de 108 casos de PA y 32 controles sanos, y encontró que la cantidad de *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus* fue mayor en la PA que en los sujetos control sanos, y la de *Bifidobacterium* fue menor que en los sujetos sanos. No se encontraron diferencias al analizar los casos de PA de acuerdo con la gravedad; sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

A pesar de la falta de asociación a desenlaces clínicos, estos cambios en las poblaciones bacterianas se correlacionaron directa e indirectamente con los niveles de interleucina 6. Estas y otras observaciones fueron el sustento para estudiar los efectos de la administración de probióticos por vía oral en los pacientes con PA. El objetivo era incrementar las poblaciones bacterianas con propiedades antiinflamatorias o bien restaurar el equilibrio de la respuesta inflamatoria. Los resultados no fueron los esperados, y no sólo han sido discordantes, sino que también se han reportado complicaciones infecciosas provocadas por los microorganismos administrados. Hasta el momento no hay evidencia que apoye el uso de probióticos en la PA.

PANCREATITIS CRÓNICA

Se ha estudiado el estado de las poblaciones bacterianas en diferentes situaciones clínicas asociadas a PC, aunque en un número pequeño de pacientes.

En 30 casos de PC con diabetes mellitus pancreatogénica (DM3c) (n = 16) y sin DM3c (n = 14) se observó que los pacientes con DM3c portaban una mayor cantidad de *Bacteroidetes* y que en aquellos sin DM3c la cantidad de *Faecalibacterium* fue mayor; además, se encontró que las personas con DM3c e insuficiencia exocrina tenían menos *Bifidobacterium* que los que no tenían esta última.

Un par de estudios que compararon las poblaciones bacterianas de la materia fecal de pacientes con PC y con reportes de la literatura en sujetos control sanos encontraron que las personas con PC tienen menos poblaciones de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y más de *Enterobacteria*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, sin diferencias en las población de *Bifidobacterium*.

En la PC se ha observado una reducción progresiva de la población de *Faecalibacterium prausnitzii*, lo cual depende de la duración de la enfermedad. *Faecalibacterium prausnitzii* favorece la homeostasis epitelial, la producción de leucina y la síntesis de proteínas de unión intercelular, además de que induce la produc-

ción de interleucina 10 y regula las respuestas de células T intestinales. Por lo tanto, se infiere que la disminución progresiva en la población de *Faecalibacterium prausnitzii* puede explicar la disrupción de la integridad intestinal que se observa durante la evolución de la PC.

También se ha reportado que favorece el incremento de endotoxinas asociadas a trastornos del metabolismo de la glucosa. Se han reportado efectos similares en los cambios en la población de *Ruminococcus bromii*. No existe evidencia que apoye el uso de probióticos en la PC.

CÁNCER DE PÁNCREAS

Diferentes estudios de asociación han utilizado muestras orales y fecales, y órganos específicos han caracterizado la microbiota de los pacientes con diagnóstico de CaP, logrando establecer una relación entre disbiosis, inflamación crónica y CaP.

Aunque la disbiosis no es directamente oncogénica, el desequilibrio del microbioma parece afectar el sistema inmunitario a través de vías que involucran a los linfocitos que infiltran al tumor y señales proinflamatorias, que en conjunto pueden incrementar la proliferación celular y disminuir la apoptosis.

Algunos estudios han reportado diferencias en la cantidad y el tipo de bacterias encontradas en la saliva de pacientes con CaP, en comparación con PC, y sujetos control sanos.

En los pacientes con CaP se han reportado incrementos significativos de las poblaciones de *Streptococcus*, *Prevotella*, *Campylobacter*, *Granulicatella adiacens*, *Atopobium* sp. y *Neisseria* sp., y disminución de *Neisseria elongata* y *Streptococcus mitis*. Sin embargo, estos hallazgos parecen estar directamente relacionados con la instrumentación endoscópica a la que estos pacientes suelen ser sometidos, lo cual resulta en una colonización secundaria, pues se han encontrado niveles elevados de estas bacterias en el tumor de los pacientes sometidos a drenaje endoscópico.

Comparados con los sujetos sanos, los pacientes con CaP tienen poblaciones mayores de *Klebsiella*, así como especies de los filos *Proteobacteria* y *Firmicutes*. Aun cuando no se han encontrado diferencias en las especies bacterianas de acuerdo con la etapa clínica de la enfermedad (I/II vs. IV), los sobrevivientes a largo plazo tienen una mayor abundancia de *Saccharopolyspora*, *Pseudoxanthomonas* y *Streptomyces*.

La presencia de bacterias en el interior del páncreas se ha asociado a la respuesta a la quimioterapia. Los experimentos en xenoinjertos han reportado resistencia a la gemcitabina mediada por *Mycoplasma hyorhinis*, que posee una enzima capaz de metabolizar el fármaco.

Algunas bacterias se han asociado a un riesgo incrementado de desarrollar CaP. Después de comparar 405 casos de CaP y 416 controles tras nueve años de seguimiento se observó que los pacientes con CaP tenían mayores población de *Porphyromonas gingivalis* y concentración de anticuerpos en contra de ella, lo que se asoció a un riesgo dos veces mayor de desarrollar CaP; la presencia de anticuerpos contra patógenos comensales parece disminuir el riesgo.

Estos resultados se replicaron en un estudio en el continente americano que realizó un seguimiento de las personas entre 1993 y 2001 para establecer la incidencia de CaP (361 CaP vs. 170 sujetos control). Se reportó que la presencia de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en la saliva incrementa el riesgo de CaP, y que la presencia de *Fusobacteria* y *Leptotrichia* disminuye el riesgo.

CONCLUSIONES

La relación del microbioma intestinal y la disbiosis en la patología pancreática benigna y maligna ha sido poco estudiada; los resultados obtenidos son mayoritariamente contradictorios y se han obtenido de muestras pequeñas, por lo que su uso en patología pancreática al día de hoy es incierto.

Una gran limitación para establecer una asociación causal entre el microbioma intestinal y las enfermedades pancreáticas es que la mayoría de las evidencias establecen asociaciones y cambios en los estados patológicos ya establecidos. En otras palabras, no se conoce el estado del microbioma antes del desarrollo de la enfermedad, lo cual imposibilita establecer si la disbiosis es causa o efecto de ella.

La evidencia actual no apoya el uso de probióticos, prebióticos, antibióticos o tratamientos cuyo objetivo sea modificar la microbiota intestinal (microbioma intestinal) en las enfermedades pancreáticas.

REFERENCIAS

1. **Thomas RM, Jobin C:** Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:53-64.
2. **Fritz S, Hackert T, Hartwig W et al.:** Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010;200:111-117.
3. **Pagliari D, Saviano A, Newton EE et al.:** Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders. *Mediators Inflamm* 2018;2018:7946431.
4. **MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ et al.:** Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity.

- ty. *Gut* 1999;45:223–228.
5. **Sonika U, Goswami P, Thakur B et al.:** Mechanism of increased intestinal permeability in acute pancreatitis: alteration in tight junction proteins. *J Clin Gastroenterol* 2017;51: 461–466.
 6. **Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al.:** Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651–659.
 7. **Jandhyala SM, Madhulika A, Deepika G et al.:** Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci Rep* 2017;7:43640.
 8. **Kumar K, Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Mohindra S:** Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2014;14:280–283.
 9. **Rossi O, van Berkel LA, Chain F et al.:** *Faecalibacterium prausnitzii* A2–165 has a high capacity to induce IL–10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses. *Sci Rep* 2016;6:18507.
 10. **Del Castillo E, Meier R, Chung M et al.:** The microbiomes of pancreatic and duodenum tissue overlap and are highly subject specific but differ between pancreatic cancer and non-cancer subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:370–383.
 11. **Swidsinski A, Schlien P, Pernthaler A et al.:** Bacterial biofilm within diseased pancreatic and biliary tracts. *Gut* 2005;54:388–395.
 12. **Michaud DS, Izard J:** Microbiota, oral microbiome and pancreatic cancer. *Cancer J* 2014; 20:203–206.
 13. **Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D et al.:** The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov* 2018; 8:403–416.
 14. **Michaud DS, Joshipura K, Giovannucci E et al.:** A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 171–175.
 15. **Michaud DS, Izard J, Wilhelm BCS et al.:** Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study. *Gut* 2013;62:1764–1770.
 16. **Farrell JJ, Zhang L, Zhou H et al.:** Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012;61:582–588.

Sección III

**Dieta, prebióticos,
probióticos,
sinbióticos y
posbióticos en
enfermedades
gastrointestinales
y hepáticas**

Alimentos fermentados, prebióticos, probióticos, sinbióticos y posbióticos. Definiciones y nomenclatura

Melisa Puntillo, Franco Segli, Gabriel Vinderola

INTRODUCCIÓN

Desde la transición de cazador-recolector a agricultor y criador de animales para consumo el ser humano encontró la forma de transformar los alimentos con el fin de extender su vida útil y mejorar sus propiedades (nutricionales y sensoriales) y su seguridad microbiológica, convirtiéndolos en alimentos para los cuales percibía efectos benéficos sobre la salud, mucho antes de conocer los procesos microbiológicos implicados en la fermentación y su impacto en el organismo. De esta manera, por ejemplo, las uvas fueron transformadas en vino, las manzanas en sidra, la leche en yogur, kéfir, *viili* y *koumiss*, los cereales en *kvass* o panes de masa madre, el maíz en chicha, la piña en tepache, el agave en pulque, la cebada en cerveza, la col en chucrut y la col china en *kimchi*. Hasta el día de hoy se han descrito más de 5 000 alimentos fermentados a lo largo de la historia de la humanidad y, aunque su consumo posee un fuerte arraigo cultural, son cada vez más difundidos y aceptados por las distintas poblaciones, debido a sus características sensoriales únicas y a los beneficios relacionados con su consumo.¹ Dichos alimentos pueden ser fuente de microorganismos viables y no viables, de sus metabolitos de fermentación y de fibras, los cuales tienen potenciales efectos probióticos, posbióticos y prebióticos. Asimismo, los alimentos fermentados han sido objeto de estudio no sólo por su impacto en la salud y la microbiota intestinal,² sino también porque son fuentes para el aislamiento de microorganismos, principalmente bacterias y levaduras, con el objeto de desarrollar nuevos probióticos, posbióticos y sinbióticos. Más allá del yogur, uno de los alimentos fermentados

más incluidos en las guías alimentarias para la población, actualmente se discute la conveniencia de incluir un espectro más diverso de alimentos fermentados en estas guías, como fuente de microorganismos vivos con potenciales efectos benéficos en la salud intestinal y sistémica,³ con base en los estudios de asociación⁴ y de intervención⁵ de alimentos fermentados.

EL INTESTINO: UN LUGAR DE ENCUENTRO ENTRE DOS MUNDOS

A lo largo de los primeros 1 000 días de vida, periodo considerado entre la fecundación y los dos primeros años del bebé, y durante toda la vida, la fisiología humana está influida por un conjunto de microorganismos, denominado microbiota, que comprende bacterias, levaduras, hongos, virus, arqueas y protozoarios.⁶ Particularmente la flora intestinal, hoy denominada microbiota intestinal, es la más estudiada y la que concentra la mayor diversidad y abundancia de especies microbianas. Por su parte, cabe diferenciar el término “microbioma”, el cual hace referencia a la colección de genes presentes en los microorganismos de la microbiota. El colon es un lugar de encuentro de dos mundos: un mundo microbiano (la microbiota intestinal) y un mundo de células inmunitarias; más de 70% de las células inmunitarias humanas se encuentran en el intestino, donde su diferenciación y capacitación es guiada por la microbiota intestinal. La microbiota humana es considerada un “órgano difuso” que se adquiere al nacer y es heredado de la madre (según el tipo de parto y la lactancia), del entorno familiar, del medio ambiente e incluso de las mascotas presentes en el hogar y del tipo de alimentación complementaria.⁹ La microbiota se establece y madura microbiológicamente en los dos a tres primeros años de vida a partir del nacimiento, aunque existen reportes de la presencia de material microbiano (células no viables, paredes celulares, DNA) en la placenta, el líquido amniótico, las membranas fetales y el tracto gastrointestinal fetal en los embarazos saludables y normales.⁷ El gran aporte microbiano materno para la colonización intestinal del bebé tiene lugar a través de su paso por el canal vaginal durante el nacimiento; después está la leche materna como la mayor y mejor fuente de microorganismos para la conformación de la microbiota del bebé.⁸ Por su composición en nutrientes, microorganismos y oligosacáridos (antes conocidos como factores bifidogénicos), la leche materna es el mejor alimento posible para el desarrollo de la microbiota intestinal y la maduración inmunitaria del intestino.¹⁰ El parto por cesárea y el uso de antibióticos se asocian a lo largo de la infancia a una mayor prevalencia de asma, artritis juvenil, enfermedades inflamatorias intestinales, deficiencias inmunitarias, sobrepeso, obesidad, alergias, eccemas e infecciones entéricas y respiratorias, entre otras.¹¹

Los mecanismos que explicarían estos desórdenes inflamatorios e inmunitarios tienen que ver con la colonización del intestino por microorganismos proinflamatorios, como *Enterococcus faecalis*, *Clostridioides difficile*, *Campylobacter* y *Methanobrevibacter smithii* en lugar de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Faecalibacterium prausnitzii*.⁹ El género *Bifidobacterium* es el más dominante en el intestino del bebé sano durante el primer año de vida; si bien la microbiota intestinal de bebés nacidos por parto vaginal o cesárea se asemejan después del primer año de vida, la dinámica de la colonización por parte de *Bifidobacterium* es diferente en los primeros meses luego del parto, siendo más lenta la colonización intestinal por parte de este género en los bebés nacidos por cesárea.¹² Esta diferencia establecida entre los nacidos por parto vaginal o por cesárea determina el desarrollo del sistema inmunitario, de modo que el parto por cesárea tendrá un impacto de por vida en el riesgo de desarrollar alguna enfermedad inmunitaria.¹³ En un trabajo realizado en China se observó el desarrollo longitudinal del primer día a los seis meses de vida de bebés nacidos por parto vaginal o por cesárea, alimentados exclusivamente con leche materna o una fórmula infantil estándar, sin prebióticos. Se identificaron tres conjuntos microbianos, dominados por *Escherichia/Shigella-Streptococcus* (grupo 1), *Bifidobacterium-Escherichia/Shigella* (grupo 2) y *Bifidobacterium* (grupo 3). Los lactantes del grupo de parto vaginal-LH demostraron tener el grupo 3 como predominante hacia los seis meses de vida. La lactancia logró revertir en parte la disbiosis inducida por la cesárea, sin observar en este grupo microorganismos del grupo 1. En el caso de los niños alimentados con fórmulas, independientemente del tipo de parto, también se observaron proporciones significativas de bifidobacterias del grupo 3, pero en menor proporción que en los miembros del grupo de parto vaginal-leche materna.¹⁴

CONCEPTO NUTRICIONAL DE UNA DOSIS DIARIA DE MICROORGANISMOS

En 1907 el inmunólogo Ilya Metchnikoff, ganador del Premio Nobel, publicó un tratado acerca de la longevidad, intitulado “La prolongación de la vida: estudios optimistas”. En él propuso, sobre la base de la observación, que los campesinos búlgaros (de allí el nombre *Lactobacillus bulgaricus*, una de las dos bacterias del yogur) que ingerían una gran cantidad de productos lácteos fermentados eran longevos y saludables, y atribuyó esto a los beneficios de las bacterias contenidas en el yogur.¹⁵ El consumo de microorganismos puede inducir múltiples beneficios, en particular en el mantenimiento de la salud y en la prevención de ciertas patologías,¹⁶ siendo la leche materna normal, la cual contiene hasta 10^7 microorganismos por mililitro,¹⁷ el primer alimento rico en microorganismos al que es

expuesto un bebé al nacer. Se ha incorporado firmemente la idea de que la ingestión de un número relativamente pequeño de microorganismos patógenos a través de los alimentos puede provocar infecciones de diversa severidad, pero en cierto modo existe aún escepticismo hacia la idea contraria: existen microorganismos que consumidos en cantidades adecuadas pueden ejercer efectos benéficos en la salud. La alimentación ancestral ha sido rica en microorganismos; sin embargo la urbanización, la industrialización y los cambios en el estilo de vida y los hábitos alimentarios han reducido significativamente la diversidad y la riqueza microbiana a la que el ser humano estuvo expuesto evolutivamente.¹⁸ Esta reducción a la exposición microbiana, principalmente a través de la alimentación, ha sido asociada a la proliferación de enfermedades crónicas.¹⁹ Entonces surge la siguiente pregunta: ¿cómo se podría hacer comprender el valor de los microorganismos en la alimentación a toda una generación educada con base en la importancia de la higiene y el mensaje generalizado de que el único microorganismo bueno es el que está muerto? Tal vez se podría pensar en adaptar el concepto de valores diarios de referencia, que por definición corresponden a la cantidad promedio de un nutriente que una persona sana debe ingerir diariamente, para mantener un correcto estado de salud. En este contexto, se podría hablar de valores diarios de referencia de microorganismos, así como se habla de macronutrientes, vitaminas y oligoelementos (<https://isappscience.org/rda-for-microbes>).

ALIMENTOS FERMENTADOS Y PROBIÓTICOS

Existe, principalmente en las redes sociales, un uso indistinto de los términos “probióticos” y “alimentos fermentados”. Esto es incorrecto y puede generar dudas o confusión entre los profesionales de la salud (nutricionistas, gastroenterólogos, pediatras, geriatras) en el momento de querer realizar una recomendación alimentaria de estos productos. No todos los alimentos fermentados son probióticos ni todos los probióticos están disponibles exclusivamente en los alimentos fermentados. Los alimentos fermentados se definen como “alimentos elaborados mediante el crecimiento microbiano deseado y las conversiones enzimáticas de los componentes de los alimentos”.¹ La fermentación cambia las propiedades reológicas (viscosidad, textura) y sensoriales (aroma, sabor) del producto, mejora la digestibilidad y la biodisponibilidad de algunos nutrientes, extiende la vida útil (producción de ácidos orgánicos) y puede conferirle al alimento ciertas propiedades benéficas para la salud.^{20,21} Los alimentos fermentados pueden provenir de los animales (yogur, kéfir, *koumiss*, *villi*, productos cárnicos), los vegetales (chucrut, *kimchi*, pulque), los cereales (cerveza, avena fermentada, *kvass*, *chicha*), las legumbres (miso) o las frutas (vino, sidra, *tepache*). El perfil nutricional

de ellos es muy diverso, por lo que un análisis exhaustivo está fuera del objetivo de este trabajo. Desde un punto de vista microbiológico, la fermentación puede ser llevada a cabo por los microorganismos naturalmente presentes en los sustratos a fermentar (chucrut, *kimchi*), a través de consorcios microbianos presentes en gránulos o “madres” que se agregan al sustrato a fermentar (kéfir, kombucha), o mediante el uso de cultivos microbianos seleccionados (yogur, cerveza). Asimismo, no todos los alimentos fermentados contienen microorganismos vivos, ya que muchos de ellos son sometidos a algún tratamiento luego de la fermentación, como la pasteurización, el horneado o la filtración, por ejemplo, algunas cervezas, el pan y el chocolate.

Por su parte, los probióticos fueron definidos por la Organización Mundial de la Salud en 2002 como “microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas ejercen un efecto benéfico sobre la salud”. Esta definición fue ratificada por un grupo de expertos de la *International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics* (ISAPP).²² La definición de probióticos implica tres aspectos: que se trate de un microorganismo o una mezcla de microorganismos definida microbiológicamente (conocer el género, la especie y la cepa), que estén vivos en el momento de ser consumidos y que exista al menos un estudio clínico de eficacia que demuestre los efectos benéficos.²³ Los probióticos pueden estar presentes como suplementos alimenticios (en forma de cápsulas, pastillas o suspensiones acuosas) o estar incorporados en los alimentos, como los yogures, los quesos frescos, los jugos de fruta y la fórmula infantil.²⁴

El yogur es el producto que se obtiene de la fermentación de la leche con dos bacterias específicas, llamadas *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, las cuales se encargan de fermentar parcialmente la lactosa, acidificando así la leche. Los yogures en general son mejor tolerados que la leche por los consumidores intolerantes a la lactosa, debido a que parte del disacárido se consume durante la fermentación y, además, una hidrólisis adicional de esta azúcar tiene lugar a lo largo del pasaje gastrointestinal ya que se sigue hidrolizando por las enzimas liberadas por las bacterias lácticas, al ser parcialmente inactivadas por la acidez gástrica y lisadas por los jugos biliares. De todos modos, para las personas con un alto grado de intolerancia existen yogures industriales sin lactosa, y es también posible elaborar yogur casero con leche deslactosada, ya que las bacterias lácticas utilizan la glucosa y la galactosa (azúcares provenientes de la hidrólisis de la lactosa en las leches deslactosadas industriales) para llevar a cabo la fermentación. Es oportuno mencionar que, debido a los procesos de pasteurización a los que es sometida la leche antes de la fermentación, el yogur no es un potencial vehículo de la bacteria causante del síndrome hemolítico urémico.²⁵ En algunos casos la composición microbiológica de los yogures se enriquece con el agregado de bacterias probióticas, que son cepas específicas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, siendo *Lactobacillus casei*, *Lactobaci-*

llus paracasei, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium lactis* las especies más utilizadas en los alimentos. Estos microorganismos poseen un estatus de seguridad (GRAS: *generally recognized as safe*), según la *Food and Drug Administration*, y presunción calificada de seguridad (QPS: *qualified presumption of safety*), de acuerdo con la *European Food Safety Authority*. Un ejemplo de yogur con probióticos es el producto Yogurito, que es un alimento utilizado en un programa social originado en Tucumán, Argentina, por los investigadores del Centro de Referencia para Lactobacilos y que lleva más de 10 años de aplicación en las escuelas de varias provincias y municipios.²⁶ Este caso es un ejemplo en el que los términos “alimento fermentado” y “probiótico” coinciden, ya que se produce por fermentación de la leche con *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, y luego se le agrega el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505, el cual posee el correspondiente estudio de eficacia en los niños para la prevención de infecciones del tracto respiratorio, entre otros efectos. En este caso se cumplen las condiciones de la definición de probióticos: se trata de una cepa definida, es posible verificar la viabilidad de la misma mediante el uso de medios de cultivo específicos^{27,28} y existe un estudio clínico de efectividad.²⁹ Asimismo, por estar incluida en un yogur, este producto puede ser denominado como alimento fermentado probiótico. Otro ejemplo de este tipo, que no es de base láctea, es un producto disponible en los países nórdicos que consiste en avena fermentada con la cepa probiótica *Lactobacillus plantarum* 299v,³⁰ la cual se combina luego con diferentes pulpas de frutas para resultar en un producto tipo *smoothie*.³¹ Respecto a la cantidad de microorganismos vivos que pueden proveer los alimentos, un estudio demostró que la incorporación de yogures en la dieta provee 1 000 veces más microorganismos que una alimentación que no incorpora alimentos fermentados.³²

Por su parte, los probióticos también pueden estar incluidos en alimentos no fermentados, como algunas fórmulas infantiles,³³ o en suplementos dietarios,³⁴ en cuyo caso se utilizan lactobacilos, bifidobacterias y otros microorganismos, como *Saccharomyces boulardii* o *Bacillus coagulans*, entre otros. En relación con la terapéutica pediátrica, se han desarrollado probióticos que demostraron su eficacia en la prevención de diarrea asociada a antibióticos,³⁵ cólicos infantiles³⁶ o enterocolitis necrosante.³⁷

Por otro lado, los alimentos fermentados, como el chucrut y el *kimchi*, son indefinidos desde el punto de vista microbiológico, ya que se elaboran a partir de la fermentación espontánea del material de partida por parte de las bacterias y levaduras naturalmente presentes en el sustrato o, en el caso del kéfir y la kombucha, se producen a partir de una comunidad microbiana compleja asociada a los gránulos de kéfir³⁸ o a la “madre” (mucílago) de la kombucha.²¹ Estos alimentos están integrados por un número variable de especies y cepas de bacterias lácticas, bacterias acéticas y levaduras, según el caso. Los gránulos de kéfir, provenientes

de diferentes orígenes, son variables desde el punto de vista microbiológico, por lo que producen alimentos con una composición microbiológica distintiva. A su vez, a lo largo de los sucesivos repiques o subcultivos de los gránulos la comunidad microbiana va cambiando progresivamente su composición.³⁹ En este contexto, no es posible conocer la identidad de los microorganismos presentes en un kéfir elaborado de forma casera o artesanal. Aunque la identidad de los microorganismos presentes en un producto es uno de los requisitos para que se denomine “probiótico”, el hecho de que los alimentos fermentados con composición indefinida no reciban técnicamente esta denominación no implica que no tengan potenciales efectos benéficos en la salud. Estos efectos pueden ser inferidos de estudios realizados con este tipo de alimentos,³⁸ pero debido a las diferencias en la composición microbiológica entre productos similares no se permite asegurar que los efectos reportados para uno sean cumplidos por otro, que aunque tenga el mismo nombre tendrá seguramente una comunidad microbiana diferente y desconocida, de la cual no se puede saber, *a priori*, su seguridad ni su inocuidad.

PREBIÓTICOS, SINBIÓTICOS Y POSBIÓTICOS

El concepto “prebiótico” fue introducido por Glenn Gibson y Marcel Roberfroid en 1995 en una publicación en el *Journal of Nutrition*.⁴⁰ En esa época ya se consideraba que la microbiota del intestino humano podía desempeñar un papel importante en la salud del huésped, por lo que existía un interés en la manipulación de su composición hacia una comunidad potencialmente más saludable. En sus trabajos intentaban promover géneros de bacterias, como *Bifidobacterium*, que se percibía que eran capaces de ejercer propiedades promotoras de la salud. En este contexto definieron a los prebióticos como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped, estimulando de manera selectiva el crecimiento y la actividad de una o un número limitado de especies bacterianas que ya residen en el colon. La ingestión de prebióticos puede modular considerablemente la microbiota colónica, aumentando el número de bacterias específicas y cambiando su composición. Los oligosacáridos no digeribles en general y los fructooligosacáridos en particular son prebióticos. Algunos ejemplos con efectos benéficos demostrados son la inulina, los galactooligosacáridos y los fructooligosacáridos, entre otros.⁴¹ Cabe recordar que los más de 200 oligosacáridos de leche materna son los primeros prebióticos a los que el bebé es expuesto a través de la lactancia.⁴² Se ha demostrado que los prebióticos estimulan el crecimiento de las bifidobacterias endógenas, las cuales, tras un corto periodo de alimentación, se hacen predominantes en las heces humanas. Además, estos prebióticos modulan el metabolismo de los lípidos, probablemente a través de los productos

de la fermentación. En 2017, en el marco de un exponencial crecimiento del conocimiento acerca de la microbiota, sabiendo ya que los lactobacilos y las bifidobacterias no son los únicos microorganismos benéficos naturalmente residentes en el intestino y que otras microbiotas pueden ser moduladas por prebióticos específicos, se publicó un documento consensual liderado por Glenn Gibson, como miembro de la ISAPP. Este consenso amplía el concepto de prebióticos, que son definidos actualmente como “un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped, lo que confiere un beneficio para la salud”.⁴¹ Esta definición fue extendida para incluir quizá sustancias que no son carbohidratos (como los compuestos fenólicos y fitoquímicos), aplicaciones a sitios corporales distintos del tracto gastrointestinal y diversas categorías de alimentos. Asimismo, se mantuvo el requisito de mecanismos selectivos mediados por la microbiota, cuyos efectos beneficiosos para la salud deben ser documentados. El objetivo de esta declaración consensual es generar un uso apropiado del término “prebiótico”, de modo que se pueda lograr coherencia y claridad en los informes de investigación, la comercialización de los productos y la regulación reglamentaria de ellos.

En 2020 la ISAPP publicó la definición consensual de los sinbióticos, estipulando que es una mezcla de microorganismos vivos y sustratos que son utilizados selectivamente por microorganismos del huésped, que ejercen un efecto benéfico cuando son administrados en cantidades adecuadas.⁴³ Una primera observación es la denominación de sinbiótico. Esto es un neologismo que busca representar el verdadero significado del término, ya que un prebiótico y un probiótico administrados juntos pueden ejercer sus efectos benéficos de forma independiente sin necesariamente establecer una simbiosis, como el concepto ecológico supone. En ese sentido, la ISAPP reconoce que puede haber sinbióticos complementarios, que serían un probiótico y un prebiótico administrados juntos, y sinbióticos sinérgicos, que consisten en un microorganismo vivo y un sustrato no digerible (es decir, que no poseen estudios individuales que permitan clasificarlos como probiótico y prebiótico).

Por último, para completar esta familia de bióticos es necesario referirse al término más reciente, el de los posbióticos. Si bien esta terminología es relativamente nueva, hace referencia a un fenómeno ampliamente reconocido en el campo de los probióticos y de los alimentos funcionales, que es el hecho de que ciertos microorganismos, aun en su forma no viable o inactivada, junto a sus fragmentos celulares, metabolitos o productos de la fermentación, son capaces de ejercer ciertos efectos benéficos. El término posbiótico (*postbiotic*) es divergente, en el sentido de que en la bibliografía científica ha sido abordado con otros términos, como *heat-killed probiotics*, *thyn dallized probiotics*, *ghostbiotics* o *paraprobiotics*. Esta divergencia de términos para referirse al mismo fenómeno es un obstáculo a la hora de localizar y agrupar trabajos científicos para hacer re-

visiones sistemáticas y metaanálisis para demostrar su eficacia, por lo que la ISAPP decidió conformar un nuevo panel de especialistas para discutir y proponer una definición consensual de posbióticos. Este panel propuso que un posbiótico es “una preparación de microorganismos inanimados (no viables) o sus componentes, o ambos, que confiere un beneficio para la salud del huésped”.⁴⁴ Es importante señalar que para cumplir con la definición es necesario que el producto cuente con la presencia de células no viables de la o las cepas en cuestión. Por ejemplo, un cultivo microbiano puro e inactivado, o un producto fermentado inactivado cumplirían con los requisitos de un posbiótico si poseen efectos benéficos demostrados en al menos un estudio clínico; un sobrenadante libre de células, las vacunas y los fagos para terapias fágicas están fuera del alcance de este concepto. Ningún ente regulatorio ha adoptado aún el término posbiótico; sin embargo, ya existen en el mercado productos, como fórmulas infantiles, que incorporan prebióticos y posbióticos,⁴⁵ y productos basados en lactobacilos inactivados para el manejo de la diarrea infantil,⁴⁶ señalando una vez más que los aspectos reguladores están generalmente por detrás de los desarrollos tecnológicos y de la frontera de la ciencia. Es importante comentar que los posbióticos, que son microorganismos inactivados, y sus fracciones celulares, son incapaces de reproducirse y generar eventualmente infecciones en las poblaciones inmunosuprimidas o en las que la barrera intestinal no está adecuadamente fortalecida, por lo que ofrecerían posibilidades de intervención nutricional en casos en los que la translocación siga siendo un tema de preocupación. Además, por tratarse de productos con microorganismos no viables, podrían tener una vida útil más extendida, no necesitar una cadena de frío para su logística y así llegar a regiones geográficas que presentan dificultades para mantener una cadena de frío adecuada.

CONCLUSIÓN

A lo largo de los años se ha comenzado a conocer y a comprender acerca de las comunidades microbianas y sus efectos beneficiosos asociados a los alimentos fermentados. Los productos, fuente de microorganismos viables y no viables, de sus metabolitos de fermentación y de fibras exhiben potenciales efectos benéficos en la salud intestinal y sistémica. El desarrollo de nuevos productos en las categorías de prebióticos, probióticos y sinbióticos brindaría nuevas perspectivas y conllevaría un futuro alentador para ampliar su mercado. La gran familia de bióticos está en crecimiento, y se han reconocido los potenciales efectos saludables de los microorganismos en su formato no viable o inactivado, sus fragmentos celulares y sus metabolitos, denominados posbióticos, que ofrecen un enorme potencial en el mantenimiento y la mejora de la salud, además de que estimulan

la futura investigación científica. En conjunto proporcionan una base racional para mejorar tanto las características funcionales como las propiedades nutricionales de estos alimentos.

A manera de declaración de conflicto de intereses, se indica que Gabriel Vinderola ha llevado a cabo tareas de vinculación tecnológica retribuidas (servicios tecnológicos, desarrollo de proyectos, controles de calidad, consultorias y asesoramientos) con industrias de alimentos y agropecuarias. Es miembro del cuerpo de directores de la ISAPP.

REFERENCIAS

1. **Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD et al.:** The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(3):196–208.
2. **Stiemsma LT, Nakamura RE, Nguyen JG, Michels KB:** Does consumption of fermented foods modify the human gut microbiota? *J Nutr* 2020;150(7):1680–1692.
3. **Marco ML, Hill C, Hutkins R, Slavin J, Tancredi DJ et al.:** Should there be a recommended daily intake of microbes? *J Nutr* 2020;150(12):3061–3067.
4. **Taylor BC, Lejzerowicz F, Poirel M et al.:** Consumption of fermented foods is associated with systematic differences in the gut microbiome and metabolome. *mSystems* 2020;5(2).
5. **Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D et al.:** Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 2021;184(16):4137–4153.
6. **García VJA, Menabrito M, Catalán IB:** What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod Biomed Online* 2017;35(1):103–112.
7. **Kuperman AA, Koren O:** Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med* 2016;14(1):1–7.
8. **Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C:** Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients* 2020;12(4):1039.
9. **Milani C, Duranti S, Bottacini F et al.:** The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017;81(4):e00036–17.
10. **Doare KL, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS:** Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol* 2018;9:361.
11. **Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC:** The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* 2016;22(7):713–722.
12. **Reyman M, van Houten MA, van Baarle D et al.:** Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun* 2019;10(1):1–12.
13. **Francino MP:** Birth mode-related differences in gut microbiota colonization and immune system development. *Ann Nutr Metab* 2018;73(3):12–16.
14. **Guo C, Zhou Q, Li M et al.:** Breastfeeding restored the gut microbiota in caesarean section infants and lowered the infection risk in early life. *BMC Pediatr* 2020;20(1):532.
15. **Reid G:** Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30(1):17–25.
16. **Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, Klaenhammer TR:** Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Curr Opin Biotechnol* 2018;49:207–216.

17. **Boix AA, Collado MC, Mira A:** Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Front Microbiol* 2016;7:492.
18. **Logan AC, Katzman MA, Balanzá MV:** Natural environments, ancestral diets, and microbial ecology: is there a modern “paleo-deficit disorder”? Part II. *J Physiol Anthropol* 2015; 34(1):1-21.
19. **Kramer A, Bekeschus S, Bröker BM, Schleibinger H, Razavi B et al.:** Maintaining health by balancing microbial exposure and prevention of infection: the hygiene hypothesis versus the hypothesis of early immune challenge. *J Hosp Infect* 2013;83:S29-S34.
20. **Di Cagno R, Coda R, De Angelis M, Gobbetti M:** Exploitation of vegetables and fruits through lactic acid fermentation. *Food Microbiol* 2013;33(1):1-10.
21. **Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K:** Fermented foods: definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Nutrients* 2019;11(8):1806.
22. **Hill C, Guarner F, Reid G et al.:** Expert consensus document: the International Scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;10:424.
23. **Reid G, Gadir AA, Dhir R:** Probiotics: reiterating what they are and what they are not. *Front Microbiol* 2019;10:424.
24. **Fenster K, Freeburg B, Hollard C, Wong C, Laursen RR et al.:** The production and delivery of probiotics: a review of a practical approach. *Microorganisms* 2019;7(3):83.
25. **Vinderola G, Rivas M:** Síndrome urémico hemolítico y yogur: entre la creencia popular y la evidencia científica. *Rev Chil Nutr* 2020;47(1):148-152.
26. **Bortza G, Thomas H:** Biotechnologies for inclusive development: scaling up, knowledge intensity and empowerment (the case of the probiotic yoghurt “yogurito” in Argentina). *Innov Dev* 2017;7(1):37-61.
27. **Vinderola CG, Reinheimer JA:** Culture media for the enumeration of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus acidophilus* in the presence of yoghurt bacteria. *Int Dairy J* 1999;9(8):497-505.
28. **Vinderola G, Reinheimer J, Salminen S:** The enumeration of probiotic issues: From unavailable standardized culture media to a recommended procedure? *Int Dairy J* 2019;96: 58-65.
29. **Villena JC, Salva MS, Núñez MS, Corzo J, Tolaba R et al.:** Probiotics for everyone! The novel immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the beginning of social probiotic programs in Argentina. *Int J Biotechnol Wellness Ind* 2012.
30. **Molin G:** Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to *Lactobacillus plantarum* 299v. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):380s-385s.
31. **McNaught CE, Woodcock NP, Anderson ADG, MacFie J:** A prospective randomized trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr* 2005;24(2):211-219.
32. **Lang JM, Eisen JA, Zivkovic AM:** The microbes we eat: abundance and taxonomy of microbes consumed in a day’s worth of meals for three diet types. *Peer J* 2014;2:e659.
33. **Green CK, Shurley T:** What’s in the bottle? A review of infant formulas. *Nutr Clin Pract* 2016;31(6):723-729.
34. **Sreeja V, Prajapati JB:** Probiotic formulations: application and status as pharmaceuticals—a review. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2013;5(2):81-91.
35. **Szajewska H, Canani RB, Guarino A et al.:** Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):495-506.
36. **Urbańska M, Szajewska H:** The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr* 2014;173(10):1327-1337.

37. **Patel RM, Underwood MA:** Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2018;27(1):39-46.
38. **Rosa DD, Dias MMS, Grzeækowiak LM, Reis SA, Conceição LL et al.:** Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev* 2017;30(1):82-96.
39. **Gao W, Zhang L, Feng Z et al.:** Microbial diversity and stability during primary cultivation and subcultivation processes of Tibetan kefir. *Int J Food Sci Technol* 2015;50(6):1468-1476.
40. **Gibson GR, Roberfroid MB:** Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125(6):1401-1412.
41. **Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME et al.:** Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(8):491-502.
42. **Cheng L, Akkerman R, Kong C, Walvoort MTC, de Vos P:** More than sugar in the milk: human milk oligosaccharides as essential bioactive molecules in breast milk and current insight in beneficial effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;61(7):1184-1200.
43. **Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R et al.:** The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(11):687-701.
44. **Salminen S, Collado MC, Endo A et al.:** The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(9):649-667.
45. **Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H:** Infant formula supplemented with biotics: current knowledge and future perspectives. *Nutrients* 2020;12(7):1952.
46. **Remes TJM, Coss AE, Valdovinos DMA et al.:** *Lactobacillus acidophilus* LB: a useful pharmabiotic for the treatment of digestive disorders. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820971201.

Probióticos en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*

Henry Cohen, Yéssica Pontet

HELICOBACTER PYLORI Y DISBIOSIS

Helicobacter pylori es considerado por la Organización Mundial de la Salud un carcinógeno de tipo 1, y es la causa más frecuente de úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico. Predomina en los hombres, y aunque su prevalencia está en descenso, afecta a 48% de la población mundial. Su erradicación implica una presión antibiótica considerable con el aumento de las resistencias y los efectos adversos que esto conlleva. Por otro lado, *Helicobacter pylori* ha evolucionado con el ser humano. Ser portador podría tener beneficios en la prevención de algunas enfermedades, como asma y reflujo gastroesofágico.

Helicobacter pylori se hospeda a nivel intraluminal y de esta forma evade gran parte de la respuesta inmunitaria. La principal responsable de su colonización es la ureasa, que crea un nicho propicio por producción de amonio y bicarbonato. Sus factores de virulencia favorecen la expresión de citocinas proinflamatorias con consecuencias locales y sistémicas.

Con *Helicobacter pylori* convive una microbiota gástrica establecida y dinámica pese a la peristalsis y la acidez propias del órgano. La fluctuación de ácido es uno de los principales factores determinantes de su densidad y proporción. Se ha descrito que estaría compuesta por los géneros *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Pasteurellaceae*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Haemophilus* y *Porphyromonas*. La irrupción de *Helicobacter pylori* puede provocar un desequilibrio entre estos géneros. Se le atribuye una varianza de 28% en la microbiota, sin un impacto significativo en el número de bacterias.

Se postula que la disbiosis resultante puede depender de la variedad de *Helicobacter pylori* involucrada y de la latencia de la infección. También se puede relacionar con características del hospedero, la existencia de comorbilidades, la dieta y el historial de uso de inhibidores de la bomba de protones o antibióticos.

En las personas infectadas se ha descrito un predominio de *Helicobacter pylori*, *Proteobacteria*, *Spirochaetae* y *Acidobacteria*, y una disminución de *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, siendo mayor la diversidad bacteriana en los que no tienen infección. Se ha encontrado además un aumento de *Bacteroides plebeius* y la productora de butirato *Eubacterium ramulus*. También se asocia a un aumento de *Butyricimonas virosa* (detectada en pacientes con adenocarcinomas de colon y duodeno), *Bacteroides coprophilus* (que se concentra en individuos con espondilitis anquilosante), *Prevotella copri* (frecuente en artritis reumatoide), *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae*. El género *Lactobacillus* predominaría en zonas menos ácidas y *Saccharomyces* en zonas con mayor acidez. Algunos han establecido que cuanto mayor es la concentración de *Lactobacillus* menor es la de *Helicobacter pylori*. Éstos prevendrían o modularían la infección y producirían lactato. Existiría incluso transferencia genética por colonización conjunta.

Con la evolución a metaplasia y displasia se acentúa la reducción en la diversidad bacteriana, con predominio de hasta 70% de *Firmicutes* y *Proteobacteria*. Podría existir una relación lineal entre abundancia bacteriana y concentración de pepsinógeno. Esto sería predisponente para el desarrollo de cáncer, aunque algunos autores no encontraron diferencias significativas con los controles.

Por otro lado, en individuos sin *Helicobacter pylori* se han aislado *Bacteroides ovatus* y *Fusobacterium varium*, que tienen efecto proinflamatorio y se vinculan a colitis ulcerosa crónica idiopática y pólipos adenomatosos.

Se ha encontrado, por su parte, que la flora intestinal de los individuos infectados presenta aumento de *Succinivibrio*, *Coriobacteriaceae*, *Enterococcaceae* y *Rikenellaceae*.

PAPEL DE LA ERRADICACIÓN EN LA DISBIOSIS

La erradicación de *Helicobacter pylori* se asocia a la recuperación de una microbiota con características similares a la encontrada en las personas no infectadas. Se restablecería la diversidad en un periodo variable, y se ha encontrado que algunos cambios pueden permanecer más de seis meses. Se ha descrito fundamentalmente un aumento de la concentración de *Firmicutes*, lo cual implica un aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta, especialmente butirato. También se ha encontrado que de forma inmediata a la erradicación se produce un descenso de *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.

Por otro lado, algunos autores sostienen que como producto de la erradicación se podría producir disbiosis a corto y largo plazos. Se ha descrito un descenso del filo *Actinobacteria*, aunque el de *Proteobacteria* aumentaría a corto plazo para luego retomar sus niveles basales. En el filo *Proteobacteria* se observó un aumento de *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus*, así como del filo *Firmicutes*. Se postula que algunas bacterias que habitan el estómago (*Actinomyces*, *Granulicatella*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Streptococcus*, *Rhodococcus* y *Lactobacillus*) podrían contribuir al desarrollo de lesiones premalignas o incluso cáncer gástrico (*Actinomyces*) luego de la erradicación de *Helicobacter pylori*, pero falta evidencia en este sentido, y esta bacteria continúa siendo la mayor determinante. La erradicación también puede provocar disbiosis intestinal con un aumento del filo *Proteobacteria*, que se puede asociar a efectos adversos. A nivel intestinal se ha descrito un descenso de *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*. El cambio en estas últimas se puede prolongar más de seis meses. El aumento de *Bifidobacterium* a este nivel es uno de los beneficios significativos reportados. En definitiva, se ha confirmado la seguridad a largo plazo de la erradicación, pero se ha comprobado que la restitución de la diversidad de la microbiota es incompleta luego de un año.

FUNCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS EN LA ERRADICACIÓN

De acuerdo con los consensos de Maastricht VI y Toronto, el tratamiento de primera línea es el cuádruple con bismuto si la resistencia local a la claritromicina es elevada o desconocida. Si éste no está disponible, se recomienda el concomitante sin bismuto durante 14 días. Para evitar los tratamientos innecesarios es de buena práctica conocer las tendencias de las resistencias locales a los antibióticos. Recientemente el consenso de Maastricht VI estableció la realización de pruebas de susceptibilidad incluso antes de prescribir tratamiento de primera línea. Sin embargo, la disponibilidad de dicho recurso es limitada y falta establecer su papel en la práctica clínica diaria.

La búsqueda de tratamientos alternativos y la complementación con probióticos resultan opciones a analizar dados la resistencia antibiótica creciente y los efectos adversos concomitantes. Los probióticos promueven la maduración y la integridad de la mucosa, y favorecen la modulación del sistema inmunitario. Su función de defensa también se basa en la producción de sustancias antimicrobianas que compiten con *Helicobacter pylori* e inhibirían su crecimiento, como ácidos grasos de cadena corta. La adhesión de *Helicobacter pylori* al epitelio es crucial para su acción y los probióticos pueden competir por los receptores. Los estudios *in vitro* con *Lactiplantibacillus plantarum* y *Limosilactobacillus rham-*

nosus exhibieron un aumento de la expresión de los genes *MUC2* y *MUC3*. Esto implicó un incremento de la producción de moco y una disminución de la permeabilidad gástrica, lo que contribuye a una menor adherencia de los patógenos.

Los probióticos actuarían sobre la cascada inflamatoria provocada por *Helicobacter pylori*, debido a que modulan la respuesta inmunitaria, promoviendo la secreción de citocinas antiinflamatorias. Aumentan la secreción de IgA, mucina, bacteriocinas y ácido láctico. El butirato es un ácido graso de cadena corta que tendría un efecto bactericida. Además, promovería la homeostasis mucosa con efecto en la inmunidad tanto innata como adquirida. Algunas especies de *Lactobacillus* producen bacteriocinas con actividad antimicrobiana, con efecto variable sobre *Helicobacter pylori*. La reuterina, por su parte, secretada por *Lactobacillus reuteri*, podría inhibir el crecimiento de *Helicobacter pylori*. La presencia de *Lactobacillus salivarius* reduciría la secreción de interleucina 8 asociada a gastritis.

El efecto de los probióticos depende de la cepa implicada, la dosis utilizada y la duración del tratamiento. Si se suman a los tratamientos de erradicación convencionales se relacionan con leves incrementos de las tasas de erradicación, pero como monoterapia no presentan resultados satisfactorios. El mayor beneficio está determinado por la reducción de los efectos adversos provocados por los antibióticos. Esto mejora la tolerancia y la adherencia al tratamiento.

De acuerdo con el consenso de Toronto, no habría evidencia suficiente para recomendarlos; sin embargo, en 2017 la guía clínica del *American College of Gastroenterology* reportó que aumentan la eficacia y disminuyen los efectos adversos basada en un metaanálisis de autores chinos. Las guías de probióticos de la *World Gastroenterology Organization* sugieren un grado de recomendación bajo para su uso en la erradicación, pero serían efectivos en la reducción de los efectos adversos, con un nivel de evidencia moderado y un fuerte grado de recomendación. Recientemente el consenso Maastricht VI estableció que algunos serían útiles para reducir los efectos adversos con un grado de evidencia A2. La mejoría en la erradicación estaría vinculada más a la mejor tolerancia que a un efecto directo sobre *Helicobacter pylori*. El grado de evidencia para esta recomendación fue B2.

Por el impacto positivo en el sistema inmunitario, la administración simultánea parece ser más efectiva que la posterior a los antibióticos. El impacto es difícil de evaluar, ya que depende de la población y de la variante de *Helicobacter pylori* involucrada, el plan terapéutico y las características de los probióticos elegidos. Los resultados son contradictorios, aunque con tendencia al beneficio en la asociación. Los principales metaanálisis en los últimos 10 años sobre la eficacia de la adyuvancia de probióticos se detallan en el cuadro 18-1.

Los efectos adversos asociados al tratamiento se han observado en 5 a 30% de los casos. Su control es clave para evitar el abandono. Distintos probióticos, en

Cuadro 18-1. Principales metaanálisis en los últimos 10 años acerca de la eficacia de la adyuvancia de probióticos

Autor, año	Probióticos	Antibióticos	Efectos adversos	Erradicación
Zhou, 2019	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Triple terapia 1ª línea	RR 0.33; IC 95% (de 0.16 a 0.69)	RR 1.09; IC 95% (de 1.05 a 1.13)
Pourmasoumi, 2019	<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	Triple y cuádruple terapias 1ª línea	RR 0.47; IC 95% (de 0.25 a 0.90)	RR 1.28; IC 95% (de 1.15 a 1.43)
Yu, 2019	<i>Lactocaseibacillus casei</i> , <i>Limosilactobacillus reuteri</i> , <i>Limosilactobacillus rhamnosus GG</i>	Triple terapia 1ª línea	RR 0.36; IC 95% (de 0.1 a 0.7)	RR 1.1; IC 95% (de 1 a 1.2)
Shi, 2019	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Saccharomyces</i> (no se especifica)	Triple y cuádruple terapia 1ª línea	RR 0.470; IC 95% (de 0.395 a 0.565)	RR 1.14; IC 95% (de 1.10 a 1.18)
Lu, 2016	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus gasseri OLL2716</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	Triple terapia 1ª línea	RR 0.71; IC 95% (de 0.5 a 0.9)	RR 1.15; IC 95% (de 1.1 a 1.2)
Zhang, 2015	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Enterococcus</i> (no se especifica)	Triple y cuádruple terapia (con bismuto) 1ª línea	RR 0.59; IC 95% (de 0.48 a 0.71)	RR 1.13; IC 95% (de 1.1 a 1.16)
Dang, 2014	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei DN-114001</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>B. infantis 2036</i>	Triple terapia 1ª línea	RR 0.73; IC 95% (de 0.5 a 0.9)	RR 1.11; IC 95% (de 1 a 1.1)
Zhu, 2014	<i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bacillus clausii</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	Triple terapia 1ª línea	RR 0.49; IC 95% (de 0.26 a 0.94)	RR 1.67; IC 95% (de 1.38 a 2.02)
Wang, 2013	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus sporogenes</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	Triple y cuádruple terapia (con bismuto) 1ª línea	RR 0.305; IC 95% (de 0.12 a 0.79)	RR 2.066; IC 95% (de 1.398 a 3.055)

Cuadro 18-1 (continuación). Principales metaanálisis en los últimos 10 años cerca de la eficacia de la adyuvancia de probióticos

Autor, año	Probióticos	Antibióticos	Efectos adversos	Erradicación
Zheng, 2013	<i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	Triple terapia 1ª línea	No significativo	RR 1.14; IC 95% (de 1.06 a 1.22)

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

presentación única o combinados, han demostrado ser útiles para disminuir los síntomas; aquí radica la principal utilidad de su asociación actualmente. Los que presentan mayor evidencia si se administran asociados al tratamiento son *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 y *Lactobacillus reuteri* con sus múltiples cepas. Se ha encontrado que la coadyuvancia con *Lactobacillus reuteri* disminuye entre 20 y 30% los efectos adversos asociados a los antibióticos. Para Szajewska y col. la adición de *Saccharomyces boulardii* es superior al grupo control de la mejora de los efectos adversos (riesgo relativo [RR] 0.44, intervalo de confianza [IC] 95% de 0.31 a 0.64), especialmente la diarrea (RR 0.51; IC 95% de 0.42 a 0.62) y las náuseas (RR 0.6; IC 95% de 0.44 a 0.83). Zhao y col. demostraron que el uso de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en combinación con la cuádruple terapia con bismuto redujo los efectos adversos globalmente (27.8 vs. 38.5%; $p = 0.034$) y la diarrea específicamente (11.2 vs. 21.2%; $p = 0.012$), así como su duración (5.0 vs. 7.7 días; $p = 0.032$) y la incidencia de diarrea grave (4.7 vs. 10.1%; $p = 0.040$).

Para Zhang y col. la incidencia global de efectos adversos fue de 36% sin probióticos y de 21% con ellos (RR 0.59; IC 95% de 0.48 a 0.71). En este metaanálisis la mejoría de diarrea, náuseas, vómitos, incomodidad epigástrica y disgeúsia fue significativa ($P < 0.001$).

Respecto al beneficio de la erradicación, la coadyuvancia con *Saccharomyces* presentó tasas de alrededor de 80% y mejoría de los efectos adversos. Si se compara con el rendimiento del mismo tratamiento sin probióticos, la diferencia a favor de su uso para Song y col. fue significativa: 80% con el probiótico asociado a omeprazol, claritromicina y amoxicilina, y 71.6% sin probióticos. Se ha descrito que la coadyuvancia con *Lactobacillus reuteri*, independientemente del tipo de tratamiento antibiótico elegido, puede aumentar 10% la tasa de erradicación, pero no lo sustituyen en monoterapia. Las cepas más eficaces para reducir la concentración de *Helicobacter pylori* son 17938 y la PTA6475.

En un metaanálisis realizado por Szajewska y col. la tasa de erradicación con la asociación de *Saccharomyces boulardii* fue mayor (80%) que en el grupo control (71%). De acuerdo con Dore y col., *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en combinación con pantoprazol, tetraciclina y metronidazol ha mostrado tasas de erradicación de hasta 93% con mejoría de los efectos adversos. Para Francavilla y col. la asociación al tratamiento de erradicación de dicha cepa con *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 presentó una tasa de eliminación de 75% (65.9% sin la asociación de PB).

Para Ojetti y col. la erradicación fue de 80%, asociando sólo *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (62% sin la asociación). Ambos autores involucraron inhibidores de la bomba de protones y amoxicilina, pero el segundo utilizó levofloxacino en lugar de claritromicina. En el metaanálisis realizado por Zhang y col. se evidenció que con la asociación de probióticos se obtenían tasas de erradicación de 82%, en comparación con 72% sin ellos (por intención de tratar RR 1.13; IC 95% de 1.10 a 1.16; $P < 0.001$), con la salvedad de que incluyen diversas combinaciones de probióticos y antibióticos. Concluyeron que existiría cierto beneficio en la erradicación al complementar el tratamiento antibiótico, pero la recomendación es relativa.

Aunque los estudios con presentaciones multicepa son heterogéneos, se ha descrito que la administración de *Bacillus*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* y *Lactococcus* también se asocia a aumento de las tasas de erradicación (RR 1.12; IC 95% de 1.07 a 1.18; $p = 0.00001$).

En los pacientes en los que no se logró erradicar *Helicobacter pylori* en un primer intento se encontró que la combinación de *Limosilactobacillus* (variedades *casei*, *reuteri* y *rhamnosus* GG) y la terapia cuádruple con bismuto durante 10 días mejoraban la tasa de erradicación (RR 1.77; IC 95% de 1.11 a 2.83; $p = 0.01$).

El uso asociado de probióticos también tendría un papel en el restablecimiento de la microbiota gástrica. Se postula que reducirían la abundancia de *Proteobacteria*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma*, *Leptotrichia* y *Campylobacter*. Por otro lado, promoverían el aumento de bacterias beneficiosas, como *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* y *Eubacterium ventriosum*. La flora fecal se restablece en dos meses, pero la gástrica demoraría más y no sería total. Recientemente Cifuentes y col. encontraron que la coadyuvancia con *Saccharomyces boulardii* CNCM-I 745 disminuye la abundancia de genes de resistencia antimicrobiana a nivel intestinal, particularmente de aquellos que confieren resistencia a las lincosamidas, las tetraciclinas, los macrólidos, la lincosamida y la estreptogramina B.

Respecto al uso preventivo de probióticos en la infección por *Helicobacter pylori*, se utilizó *Lactobacillus gasseri* OLL2716 en una cohorte de niños y se encontró que contraían la infección en menor medida, aunque las diferencias no fueron significativas en relación con el grupo control sin probiótico (4.1 vs. 8.1%).

RESUMEN

- El tratamiento antibiótico para la erradicación de *Helicobacter pylori* puede resultar comprometido por el aumento de las resistencias antibióticas o por la aparición de efectos adversos que impidan completarlo.
- La coadyuvancia con probióticos aumentaría la tasa de erradicación en los pacientes que no han recibido tratamiento en el pasado y en los no respondedores a la primera línea.
- La asociación de probióticos aumentaría la tolerabilidad al disminuir los efectos adversos digestivos, y es la principal indicación de uso, con un nivel de evidencia moderado y un fuerte grado de recomendación.
- Los probióticos más estudiados son los que contienen *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus reuteri*.

REFERENCIAS

1. **Boonyaritichai S, Kuwabara K, Nagano J, Kobayashi K, Koga Y:** Long-term administration of probiotics to asymptomatic pre-school children for either the eradication or the prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2009;14(3):202-207.
2. **Bruno G, Rocco G, Zaccari P, Porowska B, Mascellino M et al.:** *Helicobacter pylori* infection and gastric dysbiosis: can probiotics administration be useful to treat this condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018;6237239.
3. **Chen L, Xu W, Lee A, He J, Huang B et al.:** The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open label randomized clinical trial. *EBioMedicine* 2018;35:87-96.
4. **Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF:** ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-239.
5. **Cifuentes SG, Prado MB, Fornasini M, Cohen H, Baldeón ME et al.:** *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter* 2022;00:e12870.
6. **Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G:** The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(11):e111030.
7. **Dargenio C, Dargenio VN, Bizzoco F et al.:** *Limosilactobacillus reuteri* strains as adjuvants in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Medicina* 2021;57:733.
8. **Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M et al.:** Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009;58(4): 509-516.
9. **Dore MP, Soro S, Rocchi C, Loría MF, Bibbò S et al.:** Inclusion of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* in Sardinian patients: a case report series. *Medicine* 2016;95(15):e3411.
10. **Espinoza JL, Matsumoto A, Tanaka H, Matsumura I:** Gastric microbiota: an emerging player in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancies. *Cancer Letters* 2018;414: 147-152.

11. **Eun CS, Kim BK, Han DS et al.:** Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter* 2014;19(6):407-416.
12. **Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP et al.:** The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.
13. **Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Principi B, Scaccianoce G et al.:** *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(5):407-413.
14. **Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A et al.:** *Probióticos y prebióticos*. Guías mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2017.
15. **Hung I, Wong B:** Assessing the risks and benefits of treating *Helicobacter pylori* infection. *Ther Adv Gastroenterol* 2009;2(3):141-147.
16. **Keikha M, Karbalaee M:** Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol* 2021;21:388.
17. **Kumar S, Dhiman M:** Inflammasome activation and regulation during *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Microb Pathog* 2018;125:468-474.
18. **Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C et al.:** Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11(10):e0163743.
19. **Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP et al.:** Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;71:1724-1762.
20. **Ojetti V, Bruno G, Ainora ME et al.:** Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy. *Gastroenterol Res Pract* 2018;740381.
21. **Penumetcha S, Ahluwalia S, Irfan R et al.:** The efficacy of probiotics in the management of *Helicobacter pylori*: a systematic review. *Cureus* 2021;13(12):e20483.
22. **Pourmasoumi M, Najafgholizadeh A, Hadi A, Mansour GF, Joukar F:** The effect of synbiotics in improving *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2019;43:36-43.
23. **Sachdeva A, Nagpal J:** Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(1):45-53.
24. **Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M et al.:** Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(15):e15180.
25. **Sitkin S, Lazebnik L, Avalueva E et al.:** Gastrointestinal microbiome and *Helicobacter pylori*: eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach? *World J Gastroenterol* 2022;28(7):766-774.
26. **Song MJ, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK et al.:** The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010;15(3):206-213.
27. **Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M:** Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharm Ther* 2015;41(12):1237-1245.
28. **Wang ZJ, Chen XF, Zhang ZX, Li YC, Deng J et al.:** Effects of anti-*Helicobacter pylori* concomitant therapy and probiotic supplementation on the throat and gut microbiota in humans. *Microb Pathog* 2017;109:156-161.
29. **Wang ZH, Gao QY, Fang JY:** Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus-*

- containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(1):25-32.
30. **Wu WM, Yang YS, Peng LH:** Microbiota in the stomach: new insights. *J Dig Dis* 2014;15(2):54-61.
 31. **Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G:** Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019;14(10):e0223309.
 32. **Yuan Z, Xiao S, Li S et al.:** The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy, and probiotics intervention on gastric microbiota in young adults. *Helicobacter* 2021;00:e12848.
 33. **Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH:** Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(14):4345-4357.
 34. **Zhao Y, Yang Y, Aruna et al.:** *Saccharomyces boulardii* combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication decreased the duration and severity of diarrhea: a multi-center prospective randomized controlled trial. *Front Med* 2021;8:776955.
 35. **Zheng X, Lyu L, Mei Z:** *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105(8):445-453.
 36. **Zhou BG, Chen LX, Li B, Wan LY, Ai YW:** *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter* 2019;24(5):e12651.
 37. **Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS et al.:** Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20(47):18013-18021.

Prebióticos y probióticos en el síndrome de intestino irritable

Max Julio Schmulson Wasserman

INTRODUCCIÓN

La disbiosis intestinal es uno de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes del síndrome de intestino irritable (SII),¹⁻⁵ por lo que en los últimos años se han realizado múltiples investigaciones relacionadas con la modulación de la microbiota intestinal de los pacientes con SII para el manejo de los síntomas, la cual puede ser llevada a cabo mediante el trasplante de microbiota fecal (capítulo 28) y la ingestión de prebióticos, probióticos, sinbióticos, posbióticos/parabióticos y antibióticos lumenales.⁶ Los prebióticos se definen como sustratos que son utilizados de manera selectiva por los microorganismos del huésped y confieren un beneficio para la salud.⁷ Los más estudiados son la inulina —un polisacárido tipo fructano—, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, la lactulosa y los oligosacáridos de la leche materna.⁸ Los probióticos son microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped.⁹ Los sinbióticos, que también se consideran suplementos alimenticios, son la combinación de los prebióticos y los probióticos que actúan de manera sinérgica para promover el crecimiento y la supervivencia de los organismos benéficos para la salud.¹⁰ Si bien los probióticos ejercen múltiples efectos benéficos al modular la microbiota, tienen muchas limitaciones tecnológicas, como el control de la viabilidad que disminuye su aplicación en las industrias alimenticias y farmacéutica.¹¹ Por ello en los últimos años se ha tratado de cambiar el rumbo hacia el uso de los posbióticos y los paraprobióticos o parabióticos. Éstos incluyen cualquier sustancia liberada o producida por los microorganismos

a través de su actividad metabólica o microorganismos no viables que ejercen un efecto benéfico en el huésped de manera directa o indirecta.^{12,13} En el presente capítulo se revisan las evidencias clínicas, los potenciales mecanismos fisiopatológicos y las recomendaciones de las guías clínicas acerca del uso de prebióticos y probióticos en el SII.

REVISIONES SISTEMÁTICAS DE PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

De 2018 a la fecha se han publicado al menos 11 revisiones sistemáticas con metaanálisis de prebióticos o probióticos, o ambos, en el SII.^{4,10,14-22} De ellas, cuatro son ensayos referidos al SII en general^{4,10,14-16,20} (dos corresponden a metaanálisis en red)^{4,20} y dos al SII con estreñimiento (SII-E),^{17,18} un metaanálisis de estudios comparativos de probióticos con tratamientos farmacológicos,²¹ una revisión y un metaanálisis del efecto de los probióticos sobre la ansiedad, la depresión y la calidad de vida en el SII.¹⁹ Todos se describen a continuación.

En 2018 Ford y col. seleccionaron 53 estudios controlados aleatorizados (ECA) de probióticos con 5 545 pacientes, y determinaron que las combinaciones de probióticos o especies y cepas específicas parecían tener efectos benéficos en los síntomas globales del SII y en el dolor abdominal, pero sin poder sacar conclusiones definitivas acerca de la eficacia de estos agentes. No encontraron beneficios con los prebióticos con base en los ensayos disponibles.¹⁰ En 2020 Asha y col. identificaron 33 ECA con 4 321 pacientes. En general, los probióticos mejoraron los síntomas globales del SII, en comparación con el placebo (diferencia media estandarizada -0.32, intervalo de confianza [IC] 95% de -0.48 a -0.15; $p < 0.001$), pero con heterogeneidad significativa en los estudios ($I^2 = 72\%$; $p < 0.001$). Estas diferencias se mantuvieron tanto con los probióticos de cepa única como en los de cepas múltiples, y en los sinbióticos. No se encontraron diferencias en la frecuencia de los efectos secundarios. Los autores concluyeron que las evidencias con los prebióticos fueron escasas, y recomendaron que los ensayos futuros deben abordar las limitaciones metodológicas, incluyendo el corto tiempo de seguimiento de los estudios disponibles y la adherencia de los pacientes a los probióticos.¹⁴ Con el anterior metaanálisis, Sun y col. publicaron simultáneamente otra revisión sistemática de ensayos disponibles hasta 2019, identificando 28 ensayos con un total de 3 606 sujetos. Concluyeron también que las combinaciones de probióticos y determinadas especies y cepas específicas tienen efectos benéficos en los síntomas generales del SII (22 estudios, $n = 3\ 144$; RR 1.5; IC 95% de 1.23 a 1.83) o en los síntomas globales del SII y el dolor abdominal (18 estudios, $n = 2\ 766$; desviación media estandarizada [DME] -0.31, -0.45, -0.17).

Asimismo, no hubo diferencias en los efectos adversos (ocho estudios, $n = 923$; RR 1.05; IC 95% de 0.85 a 1.31). Sin embargo, no se encontró un beneficio sobre síntomas individuales del SII o sobre la calidad de vida de los pacientes.¹⁵ En 2020 Niu y col. también revisaron los ECA publicados hasta 2019, e identificaron 35 estudios con 3 452 pacientes. Los que fueron asignados a probióticos reportaron una menor frecuencia de persistencia de síntomas (RR 0.79, 0.70, 0.89; $p < 0.0001$). Además, los probióticos mostraron un efecto benéfico en los síntomas globales del SII y el dolor abdominal (DME -0.25, -0.36, -0.14; $p < 0.00001$), la distensión subjetiva (DME -0.15, -0.27, -0.03, $p = 0.01$) y la flatulencia (DME -0.20, -0.35, -0.05; $p = 0.01$). No obstante, los pacientes tratados con probióticos presentaron una mayor incidencia de al menos un efecto secundario (RR 1.21, 1.02, 1.44), con un número necesario para dañar de 35 (16, 362), sin especificar estos efectos adversos.¹⁶ La más reciente de las revisiones sistemáticas con un metaanálisis en red fue publicada por Zhang y col., y se refirió a los ensayos publicados hasta 2021. Se incluyeron 43 ECA con 5 531 pacientes con SII. En primer lugar se comparó la eficacia de diversas especies de probióticos, y se determinó que *Bacillus coagulans* presentó las mejores tasas de respuesta y la mayor probabilidad de mejorar los síntomas globales del SII, el dolor abdominal, la distensión subjetiva y el pujo evacuatorio. En segundo lugar, *Lactiplantibacillus plantarum* fue el primero en mejorar la calidad de vida de los pacientes, pero sin diferencias con los demás en cuanto a la DME. Por su parte, los pacientes que recibieron *Lactobacillus acidophilus* reportaron la menor tasa de efectos secundarios. La metarregresión no mostró diferencias de acuerdo con diversas dosis de probióticos en ninguna de las variables de desenlace, pero la duración del tratamiento como variable confusora puede influir significativamente en la eficacia de los probióticos cuando se evalúan el dolor abdominal (coeficiente -2.30; $p = 0.035$) y el pujo evacuatorio (coeficiente -3.15; $p = 0.020$) en el SII. Por lo anterior, llevaron a cabo un análisis de subgrupos de acuerdo con la duración del tratamiento en las dos variables anteriores, mostrando que la eficacia de *Bacillus coagulans* por ocho semanas fue la mejor en el dolor abdominal y el pujo evacuatorio. Adicionalmente, cuando *Bacillus coagulans* fue incorporado a otras combinaciones del probióticos, todavía fue más eficaz comparado con las demás mezclas.⁴ En otra revisión sistemática y metaanálisis en red publicada también este año se analizaron 76 ECA con 8 058 pacientes, de probióticos y dieta baja en oligosacáridos disacáridos monosacáridos y polioles fermentables. La variable primaria de desenlace fue la mejoría global de los síntomas del SII, y la secundaria, la reducción del dolor abdominal. Ocho ECA se clasificaron con bajo riesgo de sesgo. En contraste con Zhang y col., este metaanálisis en red mostró que los géneros de *Lactobacillus* (RR 1.74; IC 95% de 1.22 a 2.48), *Bifidobacterium* (RR 1.76; IC 95% de 1.01 a 3.07) y *Bacillus* (en un solo ensayo) fueron los más efectivos sobre la variable primaria, y *Lactobacillus* fue eficaz para el dolor abdo-

minal.²⁰ En cuanto a los dos metaanálisis que revisaron los ensayos de probióticos en el SII-E, en 17 ECA con 1 469 pacientes Wen y col. mostraron que los probióticos incrementaron la frecuencia de las evacuaciones en 1.29 a la semana (IC 95% de 0.69 a 1.89; $p < 0.0001$), y mejoraron su consistencia (DME 0.55; IC 95% de 0.27 a 0.82; $p = 0.0001$). En comparación con el placebo, los probióticos acortaron el tránsito intestinal 12.36 h (-20.74, -3.98 h; $p = 0.004$) y no se reportaron efectos adversos serios.¹⁷ Shang y col. hicieron una revisión de cinco bases de datos e identificaron 10 ECA con 757 pacientes, y encontraron un riesgo de sesgo sólo en tres estudios. El metaanálisis mostró que los probióticos mejoraron la consistencia de las evacuaciones vs. el placebo (desviación media [DM] 0.72; IC 95% de 0.18 a 1.26 [estudios de baja calidad según GRADE]), incrementaron el número de *Bifidobacterium* (DM 1.75; 1.51, 2.00) y de *Lactobacillus* (DM 1.69; 1.48, 1.89), ambos con baja calidad, y no encontraron diferencias en cuanto al dolor abdominal, la distensión abdominal subjetiva, la calidad de vida o la incidencia de efectos secundarios.¹⁸

El único metaanálisis que revisó los ensayos comparativos con otros tratamientos farmacológicos en el SII fue el de van der Geest y col., que identificó 32 ECA publicados de 2015 a 2021. Determinaron que tanto los probióticos como las intervenciones farmacológicas disminuyen la persistencia de los síntomas del SII (RR 0.60; IC 95% de 0.51 a 0.92 vs. RR 0.87; IC 95% de 0.81 a 0.92; respectivamente) y el dolor abdominal (DME -0.35; -0.56, -0.14; vs. -0.10; -0.20, 0.00, respectivamente). Sin embargo, la determinación de la eficacia general de los tipos de intervención es compleja y los resultados deben ser interpretados con cautela, debido a la gran diversidad de probióticos y tipos de medicamentos, las dosis utilizadas y los subtipos de SII. Por ello recomendaron estudios a mayor escala, controlados, aleatorizados, doble ciego, enfocados en los subtipos específicos de SII, con cepas específicas de probióticos y modalidades terapéuticas también específicas.²¹

En los pacientes con SII se ha reportado una mejoría de las comorbilidades psicológicas y de la calidad de vida con el uso de probióticos. Sin embargo, se desconoce si estos beneficios corresponden a un efecto directo o indirecto de los probióticos. Por lo anterior, Le Morvan de Sequeira y col. llevaron a cabo una revisión y un metaanálisis de 11 ECA que analizaron estos efectos con los probióticos. La calidad de vida mejoró de manera similar con los probióticos vs. el placebo, pero los probióticos fueron ligeramente mejores (DM de la calidad de vida -0.36; 0.07, 0.64; $p = 0.01$), y no hubo diferencias en cuanto a la ansiedad o la depresión. Sin embargo, los probióticos estudiados no fueron desarrollados específicamente para tener un impacto en la psique o el cerebro. No obstante, queda por demostrar si los pacientes con SII se pueden beneficiar de los probióticos de segunda generación desarrollados para modular dichos efectos a nivel central, es decir, de los psicobióticos.¹⁹ La mayoría de estos metaanálisis comparan los pro-

bióticos con base en el género (bacteriano o fúngico), pocos analizan las diferencias por especies⁴ y ninguno se centra en la cepa específica, lo cual limita la comprensión de la utilidad de los probióticos disponibles en el mercado. El cuadro 19-1 describe los resultados clínicos de algunos ensayos de probióticos utilizados comúnmente en la clínica para el síndrome de intestino irritable.²²⁻³³

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LOS PREBIÓTICOS Y LOS PROBIÓTICOS EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Los prebióticos y los probióticos tienen múltiples mecanismos por los cuales pueden beneficiar a los pacientes con SII, y se pueden clasificar en los efectos sobre el dominio gastroenterológico, incluyendo la modulación de la microbiota, la barrera intestinal, la hipersensibilidad visceral, la regulación de la motilidad intestinal, el efecto inmunitario en la mucosa intestinal y la periferia, y la modulación del eje microbiota-intestino-cerebro.³⁴ Es difícil separar los probióticos que han sido utilizados en el SII con base en sus mecanismos de acción, ya que en general cada uno de ellos presenta más de un efecto, pero en las siguientes secciones se tratará de describir los efectos de algunos prebióticos y probióticos de acuerdo con los dominios anteriores.

EFFECTO EN EL DOMINIO GASTROENTEROLÓGICO

La inulina es un prebiótico que parece regular la peristalsis y el tránsito colónico, la consistencia y la frecuencia de las evacuaciones, debido a un cambio en la composición de la microbiota intestinal.³⁵ Específicamente incrementa la abundancia relativa de *Bifidobacterium* spp. y de *Anaerostipes* spp., y disminuye la población de *Bilophila*; este último se correlaciona con el cambio en la consistencia de las evacuaciones, por lo que su beneficio parece obvio en los pacientes con SII-E.⁸ Sin embargo, la tolerancia puede estar disminuida por los efectos secundarios relacionados con la presencia de gases. De hecho, la inulina incrementa significativamente la producción de gas colónico con una mayor producción de hidrógeno en la prueba de aliento, así como la fermentación *in vitro*. Los dos primeros se redujeron con la coadministración de *psyllium*, pero no con la fermentación.³⁶

En cuanto a los probióticos, como *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y *Limosilactobacillus reuteri*, se ha mostrado beneficio en la modulación de la microbiota, la capacidad para eliminar las infecciones y atenuar la inflamación a nivel coló-

Cuadro 19-1. Efectos clínicos de algunos probióticos y sinbióticos comúnmente utilizados en el tratamiento del síndrome de intestino irritable

Autores, año	Probiótico	Tipo de estudio/subtipo de SII	Resultados clínicos
Thijssen A. Y. y col., ²³ 2016	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	ECA vs. placebo/SII-D, SII-E, SII-A, SII-NC	Luego de ocho semanas no se logró 30% de mejoría determinada <i>a priori</i> en el Índice compuesto de síntomas. A las 16 semanas de seguimiento se alcanzó 30% de mejoría con el probiótico, pero no con el placebo, aunque sin diferencia entre los grupos (media \pm DE: $34 \pm 7\%$; $13 \pm 8\%$; $p = 0.06$)
Babar A. N. y col., ²⁴ 2022	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 299v	ECA vs. placebo/no se especificó el subtipo de SII	60 (50%) sujetos fueron aleatorizados a cada grupo, sólo 55 (91.7%) completaron el tratamiento activo y 53 (88.3%) el placebo. No se encontraron diferencias significativas entre <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 299v y placebo en la mejoría del dolor abdominal, la distensión subjetiva o el vaciamiento rectal entre los grupos
Preston K. y col., ²⁵ 2018	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285, <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CLR2	ECA vs. placebo/SII-D, SII-E	Se demostró una superioridad del probiótico sobre el placebo (mejoría $> 30\%$), excepto en cuanto a la intensidad del dolor abdominal, especialmente en las mujeres con SII-D. La consistencia de las evacuaciones mejoró tanto en el SII-D como en el SII-E. Los efectos secundarios fueron menores; se presentaron sólo cólicos en un grupo pequeño de pacientes
Lewis E. D. y col., ²⁶ 2020	<i>Lactobacillus paracasei</i> HA-196 y <i>Bifidobacterium longum</i> R0175	ECA vs. placebo/SII-D, SII-E, SII-M	Las CSBM y las SBM incrementaron significativamente en los pacientes con SII-E con <i>Lactobacillus paracasei</i> a las ocho semanas y disminuyeron en el SII-D. Ambos probióticos mejoraron la calidad de vida y el bienestar emocional, en comparación con las basales
Martoni C. J. y col., ²⁷ 2020	<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1 y <i>Bifidobacterium lactis</i> UABla-12	ECA La vs. BI vs. placebo/no se especificó el subtipo de SII	La gravedad del dolor abdominal disminuyó con ambos probióticos vs. placebo (DDS-1: -2.59 ± 2.07 ; $p = 0.001$; UABla-12: -1.56 ± 1.83 ; $p = 0.001$) y en el porcentaje de respondedores (DDS-1: 52.3%; $p < 0.001$); (UABla-12: 28.2%, $p = 0.031$). Disminución de la gravedad según el IBS-SSS con los probióticos (DDS-1: -133.4 ± 95.19 ; $p < 0.001$) y (UABla: -104.5 ± 96.08 ; $p < 0.001$), incluyendo las subescalas de dolor abdominal, el hábito intestinal y la calidad de vida, además de la normalización de la consistencia de las evacuaciones

Cuadro 19-1 (continuación). Efectos clínicos de algunos probióticos y sinbióticos comúnmente utilizados en el tratamiento del síndrome de intestino irritable

Autores, año	Probiótico	Tipo de estudio/subtipo de SII	Resultados clínicos
Yuan F y col., ²⁸ 2017	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Metaanálisis de estudios con el probiótico único y en combinaciones/SII-D, SII-E y SII-M en todos los estudios, excepto en uno que no especificó	<i>Bifidobacterium infantis</i> como probiótico único no produjo mejoría del dolor abdominal/distensión subjetiva o satisfacción con las evacuaciones. Los pacientes que recibieron combinaciones de probióticos que contenían <i>Bifidobacterium infantis</i> sí reportaron una disminución significativa del dolor abdominal (DME 0.22; IC 95% de 0.03 a 0.41) y una distensión subjetiva/visible (DME 0.30; de 0.04 a 0.56). Cuando se combinaron los seis estudios disponibles la efectividad sobre la distensión subjetiva/visible se mantuvo de manera significativa (DME 0.21; de 0.07 a 0.35)
Valdovinos D. M. A. y col., ²⁹ 2021	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	Estudio abierto de un solo brazo/SII (79%) y EC (21%). No se hizo diferenciación según el subtipo de SII	Incremento de las evacuaciones semanales de 3.8 ± 3.3 a 5.9 ± 3.0 en la semana 8 ($p < 0.00001$). También mejoró significativamente la consistencia de las heces según la escala de Bristol y la sensación global de bienestar. Disminuyeron significativamente el esfuerzo al defecar, la distensión abdominal subjetiva, la frecuencia de dolor abdominal y la sensación de malestar abdominal
Bonfrate L. y col., ³⁷ 2020	<i>Bifidobacterium longum</i> BB536 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	ECA vs. placebo/SII-D y SII-E	El decremento porcentual del dolor abdominal de referencia (-48.8 vs. -3.5%), inflamación de referencia (-36.35 vs. +7.35%) y gravedad de la enfermedad de referencia (-30.1 vs. -0.4%) fue significativamente mayor ($P < 0.0001$) con LBB que con placebo, respectivamente. En los pacientes con IBS-D, la mejoría del puntaje de Bristol con respecto de la referencia fue más consistente con LBB (de 6 ± 0.4 a 4.3 ± 1.1 ; $P < 0.00001$) que con placebo (de 6.2 ± 0.7 a 5.3 ± 1.1 ; $P = .04$). En los pacientes con IBS-C el puntaje de Bristol tendió a mejorar con respecto de la referencia después de LBB (2.6 ± 1.1 vs. 3.2 ± 0.5 ; $P = .06$)
Connell M. y col., ²² 2018	VSL#3: 3 <i>Bifidobacterium (breve, longum, infantis)</i> , 4 <i>Lactiplantibacillus (acidophilus, plantarum, ca-</i>	Revisión sistemática de 5 ECA/SII-D, SII-E, SII-M en todos ex-	No se encontraron diferencias entre el VSL#3 y el placebo en el dolor abdominal, la distensión subjetiva, la proporción de evacuaciones de consistencia normal o calidad de vida de acuerdo con el IBS-

Cuadro 19-1 (continuación). Efectos clínicos de algunos probióticos y sinbióticos comúnmente utilizados en el tratamiento del síndrome de intestino irritable

Autores, año	Probiótico	Tipo de estudio/ subtipo de SII	Resultados clínicos
Spiller R. y col., ³¹ 2016	<i>sei, delbrueckii</i> subesp. <i>bulgaricus</i> , 1 <i>Streptococcus (salivarius</i> subesp. <i>thermophilus)</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856	cepto 2, que sólo incluyeron SII-D ECA vs. placebo/ SII-D, SII-E, SII-M	QOL. El VSL#3 se asoció a una satisfacción apenas limítrofe en la mejoría global de síntomas (RR 1.39; IC 95% de 0.99, 1.98) No se encontró el beneficio general de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> I-3856 en los síntomas del SII o en el bienestar general. El análisis de subgrupos planeado <i>a priori</i> mostró efectos significativos <i>Saccharomyces cerevisiae</i> I-3856 vs. placebo en los pacientes con SII-E, específicamente una mejoría significativa de los síntomas gastrointestinales, el dolor abdominal/malesstar y la distensión subjetiva
Gayathri R. y col., ³² 2020	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856	ECA vs. placebo/ SII-D, SII-E, SII-M	Reducción significativa del dolor abdominal con <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 vs. placebo, también observado en los subtipos de SII. En SII-D se observó mejoría de la consistencia de las evacuaciones al final del periodo de tratamiento con <i>Saccharomyces cerevisiae</i> vs. placebo ($p < 0.001$), pero también en SII-E y SII-M. No se encontraron efectos secundarios graves en ninguno de los grupos
Choi C. y col., ³³ 2011	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	ECA vs. placebo/ SII-D, SII-E	La mejoría global en el IBS-QOL fue superior en el grupo de <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 vs. placebo (15.4 vs. 7.0%; $p < 0.05$). Sin embargo, no hubo cambios en la consistencia o la frecuencia de las evacuaciones en los grupos

Se demuestra la debilidad de los datos de efectividad de los diversos probióticos utilizados en la clínica para el manejo del síndrome de intestino irritable (SII). Hay diversidad de variables de desenlace, y además los ensayos no se han enfocado en un subtipo específico de SII. ECA: estudio controlado aleatorizado; BI: intervención breve; IC: intervalo de confianza; SII-D: SII con diarrea; SII-E: SII con estreñimiento; SII-A: SII alternante; SII-NC: SII no clasificable; SII-M: SII-mixto; DE: desviación estándar; LBB: *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*; CSBM: evacuaciones espontáneas completas; SBM: evacuaciones espontáneas; IBS-SSS: escala de gravedad de síntomas del SII; DME: desviación media estandarizada; FOS: fructooligosacáridos; EC: estreñimiento crónico; IBS-QOL: instrumento de calidad de vida específico para SII; RR: riesgo relativo.

nico.³⁷ Por su parte, en un reciente análisis de los resultados del ensayo LAPIBSS con dos cepas de *Lactobacillus acidophilus* en 80 pacientes con SII, de acuerdo con el consenso de Roma III, con el objeto de mejorar los ensayos clínicos futuros, no se pudo demostrar una mejoría significativa en la variable primaria de dolor abdominal. Sin embargo, se encontró una mejoría significativa de los flatos a las cuatro y ocho semanas, así como del índice compuesto de síntomas.³⁸ Se consideró que el efecto sobre la flatulencia podía ser resultado de las propiedades homofermentativas específicas de estas especies de *Lactobacillus acidophilus*.³⁸

EFFECTO INMUNITARIO EN LA MUCOSA INTESTINAL

Lactiplantibacillus plantarum 299v es uno de los probióticos más utilizados a nivel global. Su mecanismo de acción parece estar mediado por exclusión competitiva al unirse a sitios de fijación, producción de ácidos grasos de cadena corta que disminuyen el pH del medio intestinal y producción de mucina y bacteriocinas. Además, mejora la función de la barrera intestinal al disminuir la permeabilidad, por lo que la translocación bacteriana tiene un efecto inmunorregulador y antiinflamatorio en los modelos animales.³⁹ *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, una levadura utilizada en el SII, disminuye la adhesión y elimina los microorganismos patógenos y sus toxinas, y produce escisión extracelular de los factores de virulencia de patógenos y los efectos tróficos y antiinflamatorios en la mucosa intestinal.⁴⁰

EFFECTO EN EL EJE MICROBIOTA-INTestino-CEREBRO

A nivel del sistema nervioso entérico, entre las neuronas que componen el circuito neuronal intestinal, se encuentran las neuronas AH, que tienen la capacidad de generar una hiperpolarización luego de la activación de sus potenciales de acción, y parecen mediar las señales de las bacterias intestinales al sistema nervioso entérico. *Bifidobacterium longum* ha demostrado un efecto inhibitorio sobre la excitabilidad de estas neuronas,⁴¹ pero *Bacteroides fragilis* y su exopolisacárido capsular aislado (polisacárido A) las puede activar.⁴² Por otra parte, se sabe que los cambios en la microbiota intestinal pueden alterar los mecanismos de señalización, las conductas emocionales y los reflejos visceronociceptivos en los roedores. Así pues, en las mujeres sanas se demostró que una leche fermentada con *Bifidobacterium animalis/lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Lactococcus lactis/lactis* por cuatro semanas redujo la respuesta de la

red funcional afectiva, viscerosensorial y somatosensorial del cerebro por resonancia magnética funcional en respuesta a los probióticos pero no a la leche no fermentada.⁴³ Más adelante Pinto Sánchez y col., del grupo de McMaster en Canadá, llevaron a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 44 pacientes con SII-D o SII-M de según los Criterios de Roma III, con *Bifidobacterium longum* NCC3001 o placebo durante seis semanas con evaluación de la ansiedad, la depresión, la microbiota fecal y los metabolitos y neurotransmisores urinarios. *Bifidobacterium longum* mostró una mayor reducción de los niveles de depresión a las 6, 14 o 22 semanas que el placebo, pero sin efectos sobre la ansiedad o los síntomas del SII, aunque con mejoría en la calidad de vida. Además, la resonancia magnética funcional mostró disminución de la respuesta a los estímulos emocionales negativos en múltiples áreas del cerebro, incluyendo la amígdala y las regiones frontolímbicas que se relacionan con la percepción afectiva de los estímulos viscerales. Esta mejoría se correlacionó con una mejoría de la calificación de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, no así el placebo. No hubo diferencias en los perfiles microbianos fecales, los marcadores séricos de inflamación, los niveles de neurotrofina o los neurotransmisores, pero *Bifidobacterium longum* redujo los niveles de metilaminas y metabolitos de aminoácidos aromáticos.⁴⁴ Esto confirma el efecto de los probióticos en el eje microbiota-intestino-cerebro en el SII.

EFFECTOS MÚLTIPLES

Clostridioides butyricum es un simbionte humano productor de butirato que ha sido utilizado durante décadas como probiótico. El mecanismo que puede producir sus beneficios para la salud se basa en la señalización a nivel molecular del butirato en la barrera epitelial y en el sistema inmunitario digestivo.⁴⁵ *Saccharomyces cerevisiae* CNCMI-3856 es una cepa que proviene de la levadura para panadería. Secreta múltiples enzimas sacrolífticas que asisten a la microbiota intestinal en la generación de ácidos grasos de cadena corta y alcoholes con propiedades procinéticas conocidas en el intestino delgado.⁴⁶

También ejerce efectos analgésicos por la activación local del receptor activado por el proliferador de peroxisomas alfa. Esta propiedad analgésica es dependiente de la dosis y tiene un máximo efecto con 10^{10} unidades formadoras de colonias/día, además de que reduce la inflamación intestinal al disminuir la sobrevida de *Escherichia coli* en el yeyuno por competencia de nutrientes, al producir sustancias inhibitoras de patógenos, como proteasas y etanol, e inhibir los mediadores proinflamatorios, como interleucinas 6 y 8, óxido nítrico y factor de necrosis tumoral alfa.³²

RECOMENDACIONES ACERCA DE LOS PROBIÓTICOS DE LAS GUÍAS DE MANEJO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

En la publicación de los Criterios de Roma IV de 2016 el capítulo de Diseño de ensayos de tratamientos en trastornos funcionales gastrointestinales mencionó que existe un creciente interés en el uso de probióticos y prebióticos para estos trastornos, pero la interpretación de los ensayos clínicos se veía limitada por diseños subóptimos en los estudios, bajo tamaño de la muestra y la gran variedad de cepas y formulaciones de probióticos que han sido utilizados. Se recomendó que el requerimiento mínimo para los ensayos con probióticos era demostrar que el microorganismo estudiado estuviese presente en las heces o en el lumen intestinal, al menos en una muestra representativa de los sujetos del estudio. Incluso si se registran como medicamentos, suplementos alimenticios o alimentos funcionales debían mantener los mismos criterios rigurosos en cuanto a diseño y variables de desenlace que los ensayos clásicos de eficacia farmacológica.⁴⁷ El Consenso Mexicano acerca del SII publicado en 2016 declaró que “algunos probióticos o sus combinaciones han mostrado eficacia en el tratamiento del SII, tanto en la mejoría de los síntomas globales como en el alivio del dolor abdominal y la distensión. Sin embargo, se desconoce cuáles especies o cepas son las efectivas” (nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B2 débil a favor de la intervención).⁴⁸ El mismo consenso señaló que no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de prebióticos y sinbióticos en el SII.⁴⁸ Un año después se publicó el Consenso Mexicano sobre Probióticos, que declaró que “los efectos benéficos demostrados de los probióticos son sólo aplicables a la cepa y a la condición clínica específica evaluada en los ECA y las revisiones sistemáticas, y no se puede extrapolar a otras cepas de la misma especie o a diferentes situaciones clínicas”.⁴⁹ Respecto al manejo del SII indicó que “de acuerdo con el nivel de evidencia alto a moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y los riesgos, se recomienda el uso de probióticos para el manejo global de los síntomas del SII en la población adulta”.⁴⁹ Sin embargo, el nivel de evidencia “de moderado a alto” es una sobrevaloración de las evidencias publicadas en los metaanálisis en este momento. Por su parte, las recién publicadas guías del *American College of Gastroenterology* para el manejo del SII se pronunciaron en contra del uso de probióticos para el manejo de los síntomas globales del SII, con una recomendación condicional y muy baja calidad de la evidencia. En su explicación se refirieron a la gran variedad de probióticos existentes, y se reportaron las diversas ventajas de unos sobre otros y el hecho de que los estudios incluyeron probióticos únicos o combinados; casi de manera universal, los ensayos fueron muy pequeños y no siguieron los estándares de variables de desenlace recomendados por

la *Food and Drug Administration* para la aprobación de estudios farmacológicos en el SII.⁵⁰ Las más recientes guías de la *American Association of Gastroenterology* para el manejo del SII-E y el SII-D no hacen ninguna recomendación del uso de probióticos; mencionan que las guías recientes acerca de los probióticos de ese mismo organismo concluyen que hay muchas lagunas relacionadas con estos agentes en el SII, por lo que se requieren ensayos más grandes y de alta calidad.^{51,52}

RESUMEN Y DIRECTRICES FUTURAS

Si bien los probióticos como grupo terapéutico han demostrado en los diversos metaanálisis superioridad sobre el placebo en el SII, las evidencias son débiles. Los resultados son específicos de la cepa y específicos de los síntomas, es decir, no todos los probióticos son similares, y los resultados de un ensayo no pueden ser extrapolados a otros probióticos. Se requieren estudios mejor diseñados, con poder estadístico y adecuadas variables de desenlace, y con la inclusión de grupos de pacientes bien estandarizados incluso en el subtipo del SII.⁵³ Los ensayos clínicos futuros deben indicar qué probiótico debe ser utilizado para cada situación clínica particular. Además, deben tener control de calidad, de modo que el probiótico disponible comercialmente tenga las mismas características biológicas del producto utilizado en el ensayo clínico que fundamenta su uso.⁵⁴ Finalmente, las guías clínicas de tratamiento deben indicar las cepas específicas, los síntomas y las condiciones en las cuales son efectivos, así como la duración correcta de los tratamientos.⁵³ Mientras tanto, su uso en la clínica debe ser cauteloso y quizá como tratamiento coadyuvante de otras terapias aprobadas para el SII.³²

REFERENCIAS

1. **Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y et al.:** Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review. *Gastroenterology* 2019;157:97–108.
2. **Simren M, Barbara G, Flint HJ et al.:** Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation report. *Gut* 2013;62:159–176.
3. **Arredondo HR, Schmulson M, Orduña P et al.:** Mucosal microbiome profiles polygenic irritable bowel syndrome in mestizo individuals. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:72.
4. **Zhang T, Zhang C, Zhang J et al.:** Efficacy of probiotics for irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12: 859967.
5. **Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH et al.:** Gut bless you: the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2022;28:412–431.
6. **Mazzawi T:** Gut microbiota manipulation in irritable bowel syndrome. *Microorganisms*

- 2022;10.
7. **Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME et al.:** Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:491-502.
 8. **Quigley EMM:** Prebiotics and probiotics in digestive health. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:333-344.
 9. **Hill C, Guarner F, Reid G et al.:** Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-514.
 10. **Ford AC, Harris LA, Lacy BE et al.:** Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1044-1060.
 11. **Schmulson M:** EndoFLIP en evaluación de trastornos esofágicos y posbióticos en TIIC. *Neurogastro LATAM Rev* 2022;6(2).
 12. **Cuevas GPF, Liceaga AM, Aguilar TJE:** Postbiotics and paraprobiotics: from concepts to applications. *Food Res Int* 2020;136:109502.
 13. **Bustos FLM, Hanna JI, Vinderola G:** Postbióticos: ¿qué son y qué evidencia existe en trastornos intestino-cerebro?, con foco en síndrome de intestino irritable, diarrea funcional y estreñimiento crónico funcional. *Neurogastro LATAM Rev* 2022.
 14. **Asha MZ, Khalil SFH:** Efficacy and safety of probiotics, prebiotics and synbiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2020;20:e13-e24.
 15. **Sun JR, Kong CF, Qu XK et al.:** Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2020;26:66-77.
 16. **Niu HL, Xiao JY:** The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int J Surg* 2020;75:116-127.
 17. **Wen Y, Li J, Long Q et al.:** The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *Int J Surg* 2020;79:111-119.
 18. **Shang X, E FF, Guo KL et al.:** Effectiveness and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Nutrients* 2022;14.
 19. **Le Morvan de Sequeira C, Kaeber M, Cekin SE et al.:** The effect of probiotics on quality of life, depression and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(16):3497.
 20. **Xie CR, Tang B, Shi YZ et al.:** Low FODMAP diet and probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review with network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:853011.
 21. **Van der Geest AM, Schukking I, Brummer RJM et al.:** Comparing probiotic and drug interventions in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Benef Microbes* 2022;13:183-194.
 22. **Connell M, Shin A, James Stevenson T et al.:** Systematic review and meta-analysis: efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13427.
 23. **Thijssen AY, Clemens CH, Vankerckhoven V et al.:** Efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota for patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:8-14.
 24. **Babar AN, Hassan MK, Ullah F et al.:** Role of *Lactobacillus plantarum* 299v versus placebo in symptomatic improvement of irritable bowel syndrome patients. *J Pak Med Assoc*

- 2022;72:404–408.
25. **Preston K, Krumian R, Hattner J et al.:** *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 improve quality-of-life and IBS symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Benef Microbes* 2018;9: 697–706.
 26. **Lewis ED, Antony JM, Crowley DC et al.:** Efficacy of *Lactobacillus paracasei* HA-196 and *Bifidobacterium longum* R0175 in alleviating symptoms of irritable bowel syndrome (IBS): a randomized, placebo-controlled study. *Nutrients* 2020;12(4):1159.
 27. **Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ:** *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: randomized controlled trial. *Nutrients* 2020;12.
 28. **Yuan F, Ni H, Asche CV et al.:** Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1191–1197.
 29. **Valdovinos DMA, Abreu y Abreu AT, Frati MAC:** Experiencia clínica con un simbiótico (*Bifidobacterium longum* AW11-Fos cc. Actilight) en el alivio del estreñimiento y otros síntomas digestivos. *Med Int Méx* 2017;33:476–486.
 30. **Bonfrate L, di Palo DM:** Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients. 2020;50:e13201.
 31. **Spiller R, Pélerin F, Cayzele DA et al.:** Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United Eur Gastroenterol J* 2016;4:353–62.
 32. **Gayathri R, Aruna T, Malar S et al.:** Efficacy of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 as an add-on therapy for irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2020;35: 139–145.
 33. **Choi CH, Jo SY, Park HJ et al.:** A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:679–683.
 34. **Simon E, Călinoiu LF:** Probiotics, prebiotics, and synbiotics: implications and beneficial effects against irritable bowel syndrome. *Nutrients* 2021;13(6):2112.
 35. **Bărboi OB, Ciortescu I, Chirilă I et al.:** Effect of inulin in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (review). *Exp Ther Med* 2020;20:185.
 36. **Gunn D, Abbas Z, Harris HC et al.:** *Psyllium* reduces inulin-induced colonic gas production in IBS: MRI and *in vitro* fermentation studies. *Gut* 2022;71:919–927.
 37. **Saviano A, Brigida M:** *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in diarrhea and constipation: two sides of the same coin? *Medicina (Kaunas)* 2021;57(7):643.
 38. **Maixent JM, Pons O, Sennoune SR et al.:** Clinical effects of *Lactobacillus* strains as probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. Results from the LAPIBSS trial: future objectives. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2020;66:211–214.
 39. **Nordström EA, Teixeira C, Montelius C et al.:** *Lactiplantibacillus plantarum* 299v (LP299®): three decades of research. *Benef Microbes* 2021;12:441–465.
 40. **Kazmierczak SK, Ruszkowski J, Fic M et al.:** *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: a non-bacterial microorganism used as probiotic agent in supporting treatment of selected diseases. *Curr Microbiol* 2020;77:1987–1996.
 41. **Khoshdel A, Verdu EF, Kunze W et al.:** *Bifidobacterium longum* NCC3001 inhibits AH neuron excitability. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e478–e484.
 42. **Mao YK, Kasper DL, Wang B et al.:** *Bacteroides fragilis* polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nat Commun* 2013;4:1465.

43. **Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L et al.:** Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144:1394-1401.
44. **Pinto SMI, Hall GB, Ghajar K et al.:** Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;153:448-459.e8.
45. **Stoeva MK, García SJ, Justice N et al.:** Butyrate-producing human gut symbiont, *Clostridium butyricum*, and its role in health and disease. *Gut Microbes* 2021;13:1-28.
46. **Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A et al.:** A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2015;47:119-124.
47. **Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD et al., Design of Treatment Trials Committee:** Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1538-1551.
48. **Carmona SR, Icaza CME, Bielsa FMV et al.:** The Mexican Consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Méx* 2016;81:149-167.
49. **Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT et al.:** The Mexican Consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev Gastroenterol Méx* 2017;82:156-178.
50. **Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM et al.:** ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116:17-44.
51. **Lembo A, Sultan S, Chang L et al.:** AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology* 2022;163:137-151.
52. **Chang L, Sultan S, Lembo A et al.:** AGA Clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2022;163:118-136.
53. **Schmulson M:** Probiotics: to use or not to use? that is the question. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1396-1397.
54. **Quigley EMM:** Clinical trials of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: some points to consider. *J Neurogastroenterol Motil* 2022;28:204-211.

Prebióticos y probióticos en el estreñimiento crónico

Enrique Coss Adame

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento crónico idiopático (ECI) es una enfermedad con una elevada prevalencia en la población general, la cual se ha calculado entre 2 y 27%.¹ El ECI puede ser subdividido en tres grupos:

1. Tránsito colónico normal.
2. Tránsito colónico lento.
3. Disinergia defecatoria.

En los pacientes con ECI el manejo se encamina a aliviar los síntomas. Las fibras son el tratamiento inicial de este problema, debido a su efecto formador de bolo y efecto prebiótico. Por su parte, los probióticos han sido investigados en el ECI. El presente capítulo revisa la evidencia relacionada con el uso de probióticos y prebióticos para el tratamiento del ECI.

LA MICROBIOTA EN EL ESTREÑIMIENTO

Se ha reconocido que la microbiota fecal y de la mucosa colónica en sujetos con estreñimiento difiere de la de los controles sanos basados en técnicas convencionales y en secuenciaciones avanzadas.² Se ha encontrado una disminución de

Lactobacillus, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* spp., y un incremento de especies patógenas, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Campylobacter jejuni*.³ Mediante la subunidad 16S de RNA ribosomal se ha observado un decremento de la abundancia de *Prevotella* y un incremento de la representación de diferentes géneros de *Firmicutes* en los pacientes con estreñimiento.⁴

Recientemente se determinó que la microbiota en pacientes con ECI es en mayor prevalencia productora de metano, determinado en las pruebas de aire espirado.⁵ Los metanógenos más importantes son del orden de las arqueas y *Methanobrevibacter smithii* es el más importante, seguido de *Methanosphaera stadtmaniae*.⁶ Se han hecho estudios para disminuir la producción de metano con tratamientos con antibióticos⁷ y con estatinas,⁸ los cuales han mostrado una mejoría del estreñimiento.

La manipulación de esta microbiota metanogénica requiere más estudios que confirmen la efectividad, el tipo y la duración del tratamiento en estos pacientes.

EFFECTO DE LA FIBRA

La ingesta baja de fibra en los pacientes con estreñimiento es un denominador común, por lo que se recomienda aumentar la ingesta a un mínimo de 25 a 30 g por día.⁹

Las fibras dietéticas son sustancias de origen vegetal, hidratos de carbono o derivados de éste y la lignina que no son digeribles por las enzimas del tubo digestivo, ya que algunas pueden ser hidrolizadas y otras fermentadas por los microorganismos que residen en el colon.¹⁰ La fibra aumenta el bolo (por su efecto osmótico), y al distender el intestino se genera un incremento de la peristalsis. Dicho incremento del bolo es resultado de la retención de líquido entre la fibra y el incremento de la densidad bacteriana debido a la fermentación.¹¹ Existen diferentes tipos de fibra que se han implementado para el tratamiento del ECI; algunos estudios con diseño de no inferioridad han demostrado que al menos son comparables en cuanto a efectividad.¹² En general, las fibras de cereales son las más efectivas para elevar el peso de las heces.¹³

Un potencial efecto adverso es la presencia de síntomas como flatulencias, distensión abdominal y dolor abdominal, debido a la fermentabilidad de la fibra, sobre todo tras el consumo de fibra a base de fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), ya que pueden causar síntomas con dosis tan bajas como 10 g.¹⁴ Sin embargo, son los FOS y los GOS los responsables de la mayoría del efecto prebiótico de las fibras y del efecto benéfico atribuido entre ellos —el efecto osmótico—, pero también la producción de ácidos grasos de cadena corta (p. ej., butirato) y la estimulación del crecimiento de bifidobacterias.

INDUCCIÓN DE ESTREÑIMIENTO POR PARTE DE LA MICROBIOTA (MECANISMOS)

Papel de la 5-hidroxitriptamina

Se han propuesto varios mecanismos a través de los cuales la microbiota induce estreñimiento. En modelos animales se ha encontrado un efecto sobre la 5-hidroxitriptamina (5-HT), estimulando las células enterocromafines cuanto mayor es la producción de 5-HT¹⁵ predominantemente por especies de esporas. Se ha propuesto que en algunas circunstancias la microbiota incrementa el transportador de serotonina, removiendo la cantidad de 5-HT, favoreciendo una menor estimulación y el resultante estreñimiento.¹⁶ Además, se ha propuesto que la microbiota puede estimular la síntesis de triptófano y conllevar a una reducción de la producción de 5-HT, con el consecuente estreñimiento.¹⁷

Papel de los ácidos grasos de cadena corta

Se han encontrado niveles más altos de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en los sujetos con ECI, sobre todo acetato, el cual se describe hasta 2.2 veces más elevado en el ECI, en comparación con las personas control sanas.¹⁸ Por su parte, se ha propuesto que estos AGCC estimulan la reabsorción de electrolitos y el consecuente acarreo de agua, en especial el butirato;¹⁹ sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto, por lo que esto se puede generar, sea por acción directa o por ejercer efecto sobre los receptores de AGCC.

Efecto de los ácidos biliares

Los estudios han demostrado que los ácidos biliares promueven la secreción de agua y electrolitos por estimulación directa de los colonocitos²⁰ y que la microbiota puede conllevar a un cambio de las características de la composición de ácidos biliares predominantemente tras la desconjugación de los mismos.²¹ La sulfatación de los ácidos biliares es otra posibilidad de inducción de estreñimiento, ya que este proceso disminuye el efecto promotor de transporte de fluidos mediado por los ácidos biliares.²² Resulta interesante que medicamentos como el elobixibat reducen la reabsorción de ácidos biliares que pasan en mayor cantidad al colon e incrementan la frecuencia de las evacuaciones. Los mecanismos vinculados al papel de la microbiota en la presencia de ECI son interesantes y aún no han sido dilucidados.

Función del metano

Se propone que este gas ocasiona retraso del tránsito colónico, ya que existe evidencia de que actúa como un falso neurotransmisor, lo que a su vez condiciona una propagación reducida de la peristalsis intestinal. Se ha descrito la asociación a una mayor gravedad de los síntomas y más bajos niveles de serotonina posprandiales en suero en el grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable con variedad de estreñimiento que produce metano, en comparación con el grupo estrictamente productor de hidrógeno. También las mayores concentraciones de este gas se han asociado a enfermedades metabólicas y el metanógeno más dominante en el intestino, que es responsable de más de 90% de la producción de metano (*Methanobrevibacter smithii*), que es resistente a muchos antibióticos.²³ El papel del metano en la inducción de ECI requiere más estudios para confirmar dichos efectos.

EFFECTO DE LOS PREBIÓTICOS Y LOS PROBIÓTICOS EN EL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO IDIOPÁTICO

Prebióticos

Los prebióticos fueron definidos por Gibson y Roberfroid como ingredientes alimenticios no digeribles, fermentables y de bajo peso molecular que benefician al hospedero por estimulación selectiva del crecimiento y actividad de una especie de bacterias o un número limitado de ellas en el colon, proporcionando modificaciones físicas y bacteriológicas en la mucosa intestinal. En comparación, los probióticos son microorganismos vivos que se introducen de manera exógena hacia el lumen intestinal; los prebióticos estimulan el crecimiento preferencial de un número limitado de bacterias, en especial, aunque no exclusivamente, de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Este efecto en el crecimiento de bacterias benéficas depende de la concentración inicial de las especies probióticas nativas y del pH intraluminal.^{24,25}

En una revisión sistemática²⁶ seis estudios evaluaron los efectos de la fibra vs. el placebo en el manejo del estreñimiento crónico; cuatro de ellos utilizaron fibra soluble y dos fibra insoluble. Los resultados indicaron que la fibra soluble (FOS) vs. el placebo mejoró los síntomas globales, el dolor durante la defecación, la consistencia de las heces y el número de evacuaciones por semana.

En otro estudio se observaron las propiedades y la actividad potencial prebiótica de los fructanos de agave (inulina, FOS) con cinco prebióticos comercialmente disponibles (Synergy, FOS-Raftilose, Predilife, Actilight® y celulosa). El re-

sultado obtenido fue un incremento significativo de bifidobacterias y lactobacilos ($p < 0.05$) en los sustratos de fructanos, en comparación con la celulosa.²⁴

En otro estudio cruzado en tres periodos a 29 sujetos sanos se les administraron 5 y 7.5 g de inulina de agave durante 21 días con siete días de lavado entre los periodos; los sujetos registraron su ingestión dietética diaria y colectaron muestras fecales de los sujetos. Las heces fueron sometidas a análisis de fermentación y secuenciación mediante 16s Illumina. En los resultados se encontró que los sujetos que consumieron 7.5 g de inulina de agave no reportaron efectos adversos y los sujetos que tomaron 5 y 7.5 g de inulina de agave aumentaron significativamente el número de bifidobacterias fecales (basal 1.7 vs. final 4.9; $p < 0.01$), en comparación con los controles que no consumieron inulina de agave.²⁷

Un metaanálisis reveló que los GOS mejoraron el tránsito intestinal, pero no los FOS.²⁸ La mejoría también se evaluó en términos de consistencia de las heces mediante la escala de Bristol y la generación de flatulencias, pero no evaluaron la composición de la microbiota como resultado final.

Un problema para demostrar el efecto en la microbiota es que los estudios realizados con los prebióticos han utilizado una combinación de prebióticos con probióticos, lo cual hace difícil disecar el efecto *per se* que tiene esta intervención por separado. Esta información es faltante en cuanto a los estudios realizados con GOS y FOS, y se requieren más estudios para asociar el incremento de ciertas especies a la mejoría del estreñimiento.

Efecto de los probióticos

Hay mayor información respecto a la administración de los probióticos en los pacientes con ECI.

Varios ensayos clínicos han evaluado el papel de los probióticos en el síndrome de intestino irritable, pero pocos han valorado el papel en el ECI.

La administración de probióticos vía oral está asociada a cambios en la composición de la microbiota en los controles sanos, pero no en los pacientes con estreñimiento crónico funcional a pesar de la mejoría de algunos síntomas de estreñimiento.

Un estudio realizado en 30 pacientes con estreñimiento funcional e igual número de sujetos controles mostraron que la administración del probiótico VSL#3 durante dos semanas puede cambiar la composición de la microbiota fecal en los controles sanos pero no en pacientes con estreñimiento funcional. En este estudio de sujetos coreanos se realizó la determinación de la microbiota en las heces, utilizando *primers* específicos para la secuenciación de filos bien diferenciados (*Bacteroides* spp., *Clostridioides* spp., *Escherichia coli*, *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp.), y se demostró que la administración de una combinación de

probióticos VSL#3 (que contiene 450 billones de bacterias liofilizadas: *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* y *Bifidobacterium breve*) durante dos semanas, *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Lactobacillus plantarum*) y *Streptococcus thermophilus* puede cambiar la microbiota fecal en los sujetos control sanos, pero no en los sujetos con estreñimiento funcional a pesar de una mejoría de los síntomas globales del ECI (incremento del número de evacuaciones completas espontáneas).²⁹

Un metaanálisis que resume tres estudios del ECI mostró resultados controvertidos. Se administró *Lactobacillus casei* Shirota (un estudio), *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* (un estudio) y *Lactobacillus casei* YIT 9029 FERM (un estudio). Se observó mejoría del número de evacuaciones en dos estudios, y sólo dos evaluaron su seguridad, sin encontrar efectos adversos significativos.³⁰ En este mismo metaanálisis se evaluaron los sinbióticos (combinación de prebiótico más probiótico) y se analizaron dos ensayos clínicos que muestran que las mezclas de probióticos (en ambos estudios) asociados a FOS mejoraron el número de evacuaciones, aunque debido al número de estudios y participantes no se pudo llegar a mejores conclusiones.

Otro metaanálisis del mismo año de publicación incluyó 14 estudios, y concluyó que los probióticos en el ECI mejoran el tránsito intestinal y la frecuencia y la consistencia de las evacuaciones, en especial utilizando *Bifidobacterium lactis*. Sin embargo, encontraron mucha heterogeneidad en los estudios, y estos resultados deben ser interpretados con precaución.³¹

En un metaanálisis en el que se evaluaron 11 ensayos clínicos con un total de 464 sujetos se concluyó que la presencia de estreñimiento y la edad avanzada eran los principales predictores de tránsito intestinal disminuido en los sujetos que consumieron diferentes cepas de probióticos durante un periodo de 4 a 12 semanas, siendo el estreñimiento el principal factor de predicción de un tránsito lento disminuido después del uso de probióticos. Estos hallazgos pudieran sugerir que estas cepas de probióticos deben ser evitadas en los sujetos de edad avanzada.³²

Una revisión sistemática incluyó a 377 sujetos adultos (194 en el grupo experimental y 183 en el grupo control), y encontró que las cepas que sugieren un efecto favorable en la frecuencia de la evacuación y la consistencia de las heces del ECI son *Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota y *Escherichia coli* Nissle 1917. En general el tratamiento con estas cepas parece ser seguro y bien tolerado.

En un estudio más reciente se utilizó una combinación multicepa de tres probióticos y otra de ocho, y fue comparada con suplementos vitamínicos durante cuatro semanas. Se observó que ambos cocteles mejoraron los síntomas del ECI con aumento de la frecuencia de evacuación y disminución de la consistencia de

las heces desde la primera semana de tratamiento, con un beneficio sostenido a lo largo de las cuatro semanas de tratamiento.³⁴

Sin embargo, es importante remarcar que por el momento se desconoce el mecanismo de acción por el cual los probióticos confieren su efecto benéfico.³³ Se ha propuesto que mejoran la permeabilidad intestinal y la producción de AGCC, mejorando la regulación inmunitaria intestinal y aumentando la disponibilidad de 5-HT.³⁵

CONCLUSIONES

El tratamiento del ECI incluye el uso de prebióticos (en forma de fibra dietética o suplementada) y la administración de probióticos. A pesar de los diferentes estudios realizados para probar estas estrategias de tratamiento, los resultados no son suficientes en cuanto a su poder estadístico (limitado por el número de pacientes intervenidos) para brindar una recomendación concluyente. Se requieren más estudios de calidad metodológica para determinar cuáles son las mejores especies y cepas de probióticos y prebióticos que benefician a los pacientes con ECI, así como la dosis y la duración del tratamiento.

REFERENCIAS

1. **Sánchez MI, Bercik P:** Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011;25(Suppl B):11B-15B.
2. **Wolf PG, Parthasarathy G, Chen J et al.:** Assessing the colonic microbiome, hydrogenogenic and hydrogenotrophic genes, transit and breath methane in constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2017;e13056.
3. **Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM:** Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr* 2011;6(3):209-240.
4. **Zhu L, Liu W, Alkhouri R et al.:** Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014;46(18):679-686.
5. **Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD et al.:** Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1612-1618.
6. **Eckburg PB, BiK EM, Bernstein CN et al.:** Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-1638.
7. **Low K, Hwang L, Hua J et al.:** A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:547-550.
8. **Gottlieb K, Wacher V, Sliman J, Pimentel M:** Review article: inhibition of methanogenic *Archaea* by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(2):197-212.
9. **Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA et al.:** American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idio-

- pathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109(Suppl 1):S2-S26.
10. **Escudero AA, González SP:** La fibra dietética. *Nutr Hosp* 2006;21(Supl 2):61-72.
 11. **Voderholzer WA, Schatke W, Muhlendorfer BE et al.:** Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:95-98.
 12. **Erdogan A, Rao SS, Thiruvaiyaru D et al.:** Randomized clinical trial: mixed soluble/insoluble fibre vs. *Psyllium* for chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(1):35-44.
 13. **Cummings JH:** The effect of dietary fiber on fecal weight and composition. En: Spiller GA: *CRC Handbook of dietary fiber in human nutrition*. Florida, CRC Press, 1993:263-333.
 14. **Bonnema AL, Kohlberg LW, Thomas W, Slavin JL:** Gastrointestinal tolerance to chicory inulin products. *J Am Diet Assoc* 2010;110:865-868.
 15. **Uribe A, Alam M, Johansson O et al.:** Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology* 1994;107:1259-1269.
 16. **Cao H, Liu X, An Y et al.:** Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep* 2017;7:10322.
 17. **Agus A, Planchais J, Sokol H:** Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe* 2018;23:716-724.
 18. **Jalanka J, Major G, Murray K et al.:** The effect of *Psyllium* husk on intestinal microbiota in constipated patients and healthy controls. *Int J Mol Sci* 2019;20:433.
 19. **Binder HJ, Mehta P:** Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption *in vitro* in the rat distal colon. *Gastroenterology* 1989;96:989-996.
 20. **Sun Y, Fihn BM, Sjövall H et al.:** Enteric neurones modulate the colonic permeability response to luminal bile acids in rat colon *in vivo*. *Gut* 2004;53:362-367.
 21. **Dey N, Wagner VE, Blanton LV et al.:** Regulators of gut motility revealed by a gnotobiotic model of diet-microbiome interactions related to travel. *Cell* 2015;163:95-107.
 22. **Breuer NF, Rampton DS, Tammar A et al.:** Effect of colonic perfusion with sulfated and nonsulfated bile acids on mucosal structure and function in the rat. *Gastroenterology* 1983;84:969-977.
 23. **Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M et al.:** Methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:31-40.
 24. **Gómez E, Tuohy KM, Gibson GR et al.:** *In vitro* evaluation of the fermentation properties and potential prebiotic activity of Agave fructans. *J Appl Microbiol* 2010;108:2114-2121.
 25. **Gibson GR, Wang X:** Regulatory effects of bifidobacterias on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol* 1994;77:412-420.
 26. **Suares NC, Ford AC:** Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1582-1591.
 27. **Holscher HD, Bauer LL, Gourineni V:** Agave inulin supplementation affects the fecal microbiota of healthy adults participating in a randomized, double blind, placebo-controlled crossover trial. *J Nutr* 2015;145(9):2025-2032.
 28. **Yu T, Zheng YP, Tan JC et al.:** Effects of prebiotics and synbiotics on functional constipation. *Am J Med Sci* 2017;353(3):282-292.
 29. **Kim SE et al.:** Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21(1):2093-0879.
 30. **Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE et al.:** Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(10):1547-1561.

31. **Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC et al.:** The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100(4):1075-1084.
32. **Miller LE, Ouwehand AC:** Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013;19(29):4718-4725.
33. **Mitelmão FCR, Häckel K, Bergamaschi CC et al.:** The effect of probiotics on functional constipation in adults: a randomized, double-blind controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(43):e31185.
34. **Chmielewska A, Szajewska H:** Systematic review of randomized controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16(1):69-75.
35. **Dimidi E, Scott MS, Whelan K:** Probiotics and constipation: mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilization by patients and healthcare professionals. *Proc Nutr Soc* 2019;79(1):147-157.

Probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza porque afecta todo el tracto gastrointestinal, como sucede en la enfermedad de Crohn (EC), o exclusivamente el colon, como ocurre en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).

La microbiota de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha sido estudiada ampliamente, y se ha logrado demostrar la presencia, la ausencia y el desequilibrio de ciertos microorganismos que podrían estar asociados a esta enfermedad. Por ejemplo, se ha evidenciado una disminución de la diversidad de la microbiota intestinal de pacientes con EII.^{1,2} También se han observado patrones relacionados con el incremento y el decremento de ciertos filos bacterianos. Algunos estudios reportan que la microbiota de pacientes con CUCI tiene reducción del filo *Firmicutes* y aumento del filo *Bacteroidetes* y la familia *Enterobacteriaceae*.³⁻⁷ Cabe destacar que la presencia de algunas especies bacterianas, como *Akkermansia muciniphila*, *Butyrivibrio pullicaecorum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, el género *Roseburia* y la familia *Ruminococcaceae* se encuentra claramente disminuida en la microbiota de pacientes con CUCI,⁷⁻⁹ pero las especies de las familias *Clostridiaceae* y *Enterococcaceae* se encuentran elevadas en estos pacientes.⁹ Los miembros del filo *Firmicutes*, como *Faecalibacterium prausnitzii*¹⁰ y *Clostridioides coccooides*,¹¹ al igual que el bacteroide *Prevotella copri*¹² y la arquea *Methanobrevibacter*,¹³ se han visto disminuidos en la EC. Asimismo, los filos *Proteobacteria* y *Fusobacteria* se encuentran incrementados en la microbiota intestinal de los pacientes con EC.^{14,15}

Bacterias con acción inflamatoria

Enterobacteriaceae
Coriobacteriaceae
Haemophilus
Fusobacterium
Veillonella
Escherichia coli enteropatógena



Bacterias con acción antiinflamatoria

Clostridiaceae
Lachnospiraceae
Roseburia intestinalis
Dialister
Dorea
Coprococcus
Bacteroides
Faecalibacterium prausnitzii
Ruminococcus
Erysipelotrichaceae
Bilophila
Parabacteroides
Oscillospira
Sutterella
Rikenellaceae
Akkermansia muciniphila

Figura 21-1. Desequilibrio de la microbiota en la enfermedad inflamatoria intestinal.

En ambas condiciones existen semejanzas en relación con las cepas microbianas que se encuentran reducidas o incrementadas. Uno de los casos más claros es la disminución de las productoras de butirato *Faecalibacterium prausnitzii*¹⁶ y *Roseburia* spp.,^{9,17,18} que son conocidas por su capacidad antiinflamatoria¹⁹⁻²¹ y podrían predecir la disbiosis intestinal. Al igual que existe una relación entre la EII y la disbiosis de la microbiota bacteriana intestinal, también se han observado variaciones en la microbiota fúngica, sugiriendo que también podría tener un papel en la etiología y la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales. Por ejemplo, Wang y col. observaron que el filo *Basidiomycota* fue el dominante en los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal y que el filo *Ascomycota* fue dominante en los sujetos sanos.²² De igual manera, Chehoud y col. demostraron que las especies de *Candida* se encuentran incrementadas en la microbiota intestinal fúngica de los pacientes con EII.^{23,24} En la figura 21-1 se ilustra el desequilibrio de las cepas con acciones inflamatoria y antiinflamatoria a nivel del lumen intestinal de los pacientes con EII.

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos” que confieren un beneficio para la salud en el huésped cuando se administran en cantidades adecuadas.²⁵ Por ahora la definición de probiótico implica que los organismos incluidos en la preparación estén vivos, y supone que cualquier efecto biológico o clínico depende de la viabilidad bacteriana; los estudios muestran (aunque en modelos *in vitro* o animales) que los organismos muertos o moléculas bioactivas producidas por bacterias, como proteínas, polisacáridos, nucleótidos o péptidos, también ejercen efectos biológicos que podrían ser beneficiosos en la EII, y sugieren que esta definición puede ampliarse en el futuro. Los microorganismos que han sido utilizados como probióticos incluyen *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus salivarius* spp., VSL#3 (una combinación de ocho probióticos con

diversas especies bacterianas), levaduras (*Saccharomyces boulardii*) y *Escherichia coli* Nissle 1917.²⁶ Uno de los más importantes identificados hasta el momento es *Faecalibacterium prausnitzii*, que ha sido identificado como protector contra la EII en los seres humanos, como lo demuestra su supresión en los pacientes con esta enfermedad;^{27,28} en voluntarios sanos se ha demostrado la capacidad de estos organismos administrados por vía oral de incrementar las citocinas antiinflamatorias, como la interleucina 10.²⁹ Además, se ha demostrado que este mismo organismo reduce los niveles de proteína C reactiva en los pacientes con CUCI,³⁰ modula beneficiosamente la composición de la microbiota al inhibir el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas a través de la producción de bacteriocinas y la creación de un medio más ácido que daña a las bacterias proinflamatorias, y promueve el crecimiento de especies benéficas, como lactobacilos y bifidobacterias.³¹ Los tratamientos farmacológicos actuales de la EII tienen el objetivo de reducir la enfermedad activa y mantener la remisión, pero los eventos adversos están asociados al uso a largo plazo de muchos medicamentos convencionales, lo que fomenta la búsqueda de alternativas más seguras. Los probióticos son ampliamente utilizados por los pacientes con EII y con frecuencia son recomendados por los médicos, generalmente como terapia complementaria.³² Por lo tanto, ahora se está explorando la microbiota intestinal como la fuente y el objetivo de nuevas terapias para la EII.^{33,34}

PROBIÓTICOS EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

El primer ensayo se publicó en 1999,³⁵ y es el único que ha comparado el uso de probióticos con 5-aminosalicilatos (5-ASA), que son una base en el tratamiento de la EII, para inducir la remisión en los pacientes con CUCI activa; se reclutaron 116 pacientes con 12 meses de tratamiento, con el cual se logró la remisión clínica en 68% de los pacientes del grupo de probióticos vs. 75% del grupo con 5-ASA. Después se publicaron otros ensayos aleatorizados controlados con placebo³⁶⁻³⁸ con un total de 535 pacientes con CUCI activa. En total, 166 (56.3%) de los 295 pacientes asignados a probióticos no lograron la remisión clínica, en comparación con 159 (66.3%) de los 240 asignados al grupo de placebo.³⁹

El primero de ellos en utilizar el control con placebo⁴⁰ únicamente abarcó una muestra de 20 pacientes, utilizando probióticos de los grupos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, con un periodo de tratamiento de 12 meses, en el cual se obtuvo una remisión de 40% en el grupo probiótico y de 35% en el grupo de placebo. Con base en su baja tasa de éxito se inició la búsqueda de nuevas especies de probióticos que pudieran mejorar las tasas de inducción a la remisión, para lo cual se uti-

lizó por primera vez el probiótico VSL#3 en la CUCI.⁴¹ Éste contiene nueve diversas especies de probiótico, y su eficacia fue probada en 147 pacientes, en comparación con el placebo durante un periodo de 12 meses, con una remisión en 42.9% del grupo de VSL#3 y únicamente en 15.7% del grupo de placebo. Luego de este estudio se les dio seguimiento a 28 pacientes con tratamiento con VSL#3 durante ocho semanas, y observaron tasas de remisión en 50% del grupo con probióticos y en 32% del grupo placebo.⁴² Los siguientes ensayos mostraron tasas de remisión similares de 44 y 32%, respectivamente.⁴³ En 2010⁴⁴ se realizaron ensayos con una nueva alternativa, dejando atrás la vía oral; se emplearon enemas en diferentes dosis de *Escherichia coli* de 40, 20 y 10 mL durante 12 semanas; el porcentaje de remisión fue dependiente de la dosis administrada, con un porcentaje de remisión de 52.9, 44.4 y 27.3%, respectivamente; en el grupo de placebo la remisión fue 18.2%. En 2014 se comparó el uso de probióticos con la terapia antibiótica, como ciprofloxacino, y cada uno de ellos fue comparado con placebo, formando cuatro grupos de estudio, utilizando como probiótico *Escherichia coli* Nissle 1917, con un seguimiento de siete semanas, durante las cuales no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio.⁴⁵ En 2015 se introdujo *Bifidobacterium longum*⁴⁶ en un grupo de 56 pacientes con un seguimiento de ocho semanas; las tasas de inducción de la remisión lograron un aumento de hasta 79.2% de los pacientes con probióticos y 60.9% en el grupo de placebo.

En la prevención de recaídas se encontraron seis ensayos, de los cuales tres fueron ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que compararon los probióticos con el 5-ASA,⁴⁷⁻⁴⁹ y tres compararon los probióticos con el placebo.⁵⁰⁻⁵² En todos los estudios se evaluó el porcentaje de recaídas y de pacientes que permanecieron en remisión al final del periodo de seguimiento. El primero de ellos fue realizado en 1997 y evaluó *Escherichia coli* Nissle 1917 y la comparó con la mesalazina, encontrando una recaída de la enfermedad a las 12 semanas de 16% con *Escherichia coli* y de 11.3% con mesalazina.⁴⁸ El segundo de ellos, con las mismas características, apreció porcentajes de recaída de 36.4 y 33.9%, respectivamente.⁴⁹ En 2006 se empleó *Lactobacillus rhamnosus* GG en 125 pacientes y se comparó con mesalazina, y se observó una recaída de 62.5% a 12 meses en el grupo de probióticos y de 52.2% con placebo.⁴⁷ Los resultados para los ensayos clínicos comparados con placebo fueron similares; en 2004 en un grupo de 30 pacientes se utilizó una cápsula triple bífida con *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* durante ocho semanas, y se observó 20% de recaída a las ocho semanas en el grupo con probiótico y de 93.3% en el grupo control. Otro estudio con las mismas características de probiótico y un periodo de seguimiento de hasta 52 semanas logró una tasa de remisión de 25% en el grupo de probióticos y de 8% en el grupo de placebo.⁵¹ En el último se utilizaron biotabletas triples que contenían *Streptococcus faecalis*, *Clostridioides butyricum* y *Bacillus mesentericus*,

con un porcentaje de remisión a las 12 semanas de 69.5 en el grupo de probióticos y de 69.5 en el grupo de placebo.⁵²

PROBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

La EC, en comparación con la CUCI, tiene un patrón discontinuo que afecta potencialmente todo el tracto gastrointestinal y presenta recurrentes episodios de diarrea con o sin sangrado abundante, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso. El tratamiento está dirigido a la inducción y el mantenimiento de la remisión, con corrección de la desnutrición, abordaje de las complicaciones y mejora de la calidad de vida de los pacientes.²⁵ Las bacterias intestinales están presentes en altas concentraciones dentro de la mucosa inflamada de los pacientes con EC en comparación con las regiones normales del intestino, en el que las cifras son más bajas.^{25,53}

En relación con la inducción de la remisión de la EC activa se cuenta con un solo estudio con una muestra de 30 pacientes, que utilizó una cápsula triple bífida y un seguimiento a ocho semanas; las recaídas al final del estudio fueron de 20% en el grupo de probiótico y de 93.3% en el grupo de placebo.⁵⁴

Se cuenta con dos estudios^{55,56} que incluyeron 195 pacientes e informaron la eficacia de los probióticos vs. el placebo en términos de prevención de la recaída en la EC.³⁹ En general, 52% de los pacientes asignados a probióticos experimentaron una recaída de la EC de 52.6%, en comparación con el grupo de placebo.³⁹ Hay pocos ensayos en la literatura relacionados con la EC. De acuerdo con los resultados anteriores se puede descartar la eficacia en la EC, ya que las diferencias no son significativas en ambos grupos.

PROBIÓTICOS EN LA POUCHITIS

La proctocolectomía restauradora con bolsa ileal y anastomosis anal (IPAA) es el procedimiento de elección para la CUCI refractaria con displasia y la poliposis adenomatosa familiar. Este procedimiento puede ser una opción de tratamiento para un grupo seleccionado de pacientes con EC sin enfermedad perianal.⁵⁷

Un estudio evaluó el impacto de *Lactobacillus* GG en la inducción de la remisión de la pouchitis aguda; aunque se demostró que la administración del probiótico altera la flora de la bolsa, no hubo beneficios asociados en términos de síntomas o hallazgos endoscópicos, en comparación con el placebo, durante un seguimiento de 12 semanas.⁵⁸

Un estudio incluyó a 40 pacientes en los que se utilizó VSL#3 con un seguimiento de nueve meses, y reportó recaídas en 15% del grupo de probióticos y 100% del grupo de placebo.⁵⁹ La misma formulación demostró ser mucho mejor que el placebo para mantener la remisión en los pacientes que habían desarrollado pouchitis y habían sido tratados con antibióticos de manera exitosa. Además, se observó una remisión clínica sostenida en 40 a 90% de los pacientes tratados con VSL#3, en comparación con 0 a 60% de los que recibieron placebo.⁵⁹⁻⁶¹ Otro estudio incluyó a 36 pacientes con un seguimiento de 12 meses con tasas de remisión clínica en 85% del grupo con probiótico vs. 25% del grupo de placebo.⁶⁰ Por lo tanto, el tratamiento con probióticos ayuda a prevenir la pouchitis en los pacientes con CUCI y proctocolectomía.⁶²

Una revisión crítica de los estudios de probióticos en la pouchitis elevó una nota de precaución. Todos los estudios tienen limitaciones en cuanto al tamaño pequeño de muestra (de 15 a 40 pacientes), el poco seguimiento (de 3 a 12 meses) y la falta de uniformidad en la dosificación de probióticos.⁶³ Sin embargo, el VSL#3 en la pouchitis muestra diferencias clínicamente significativas como coadyuvante, sin la necesidad de depender de antibióticos.

EVENTOS ADVERSOS DE LOS PROBIÓTICOS

Se atribuyeron pocos eventos adversos al uso de probióticos, con excepción de dos estudios que utilizan *Lactobacillus* GG,⁶⁴ los cuales reportaron vómitos en dos pacientes y dolor epigástrico, náusea y estreñimiento.⁴⁷ Aunque los probióticos y los prebióticos tienen un largo historial de seguridad, todavía pueden existir riesgos en ciertas enfermedades. Se recomienda una vigilancia particular, específicamente en los pacientes con inmunodeficiencia, con pancreatitis aguda grave o con líneas venosas centrales *in situ*. Debido a que las cepas probióticas generalmente no colonizan el intestino adulto, deben ser tomadas indefinidamente para efectos continuos. Se requieren estudios de mantenimiento a largo plazo para evaluar la eficacia y la seguridad en la EII.⁶⁵

CONCLUSIONES

Existe evidencia de la eficacia de los probióticos, la cual es pobre para la inducción a la remisión de los pacientes con EC y limitada como terapia coadyuvante en los pacientes con actividad leve por CUCI. El único nicho de oportunidad del uso de probióticos, en especial de VSL#3, es la pouchitis, particularmente la que depende de antibióticos.

REFERENCIAS

1. **Ryan FJ, Ahern A, Fitzgerald R, Laserna ME, Power E et al.**: Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun* 2020;11(1):1-12.
2. **Manichanh C, Rigottier GL, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E et al.**: Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55(2):205-211.
3. **Fuentes S, Rossen NG, van der Spek MJ, Hartman JH, Huuskonen L et al.**: Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *ISME J* 2017;11(8):1877-1889.
4. **Lloyd PJ, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Ávila PJ et al.**: Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 2019;569(7758):655-662.
5. **Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N et al.**: Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(34):13780-13785.
6. **Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez BY, van Treuren W et al.**: The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15(3):382-392.
7. **Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, Tropini C, Wang M et al.**: Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation. *Cell Host Microbe* 2020;27(4):659-670.
8. **Zakerska BO, Tomczak H, Gabryel M, Batur A, Wolko L et al.**: Dysbiosis of gut microbiota in Polish patients with ulcerative colitis: a pilot study. *Sci Rep* 2021;11(1):1-13.
9. **Machiels K, Joossens M, Sabino J, de Preter V, Arijs I et al.**: A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63(8):1275-1283.
10. **Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, Docherty N, Balfe A et al.**: Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut* 2015;64(10):1553-1561.
11. **Galeckta M, Szachta P, Bartnicka A, Lykowska SL, Eder P et al.**: *Faecalibacterium prausnitzii* and Crohn's disease-is there any connection? *Polish J Microbiol* 2013;62(1):91-95.
12. **Kabeerdoss J, Jayakanthan P, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS**: Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid. *Indian J Med Res* 2015;142(1):23.
13. **Larsen JM**: The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology* 2017;151(4):363-374.
14. **Ghavami SB, Rostami E, Sephay AA, Shahrokh S, Balaii H et al.**: Alterations of the human gut *Methanobrevibacter smithii* as a biomarker for inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog* 2018;117:285-289.
15. **Sasaki M, Sitaraman SV, Babbitt BA, Gerner SP, Ribot EM et al.**: Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Lab Invest* 2007;87(10):1042-54.
16. **Cao P, Chen Y, Chen Y, Su W, Zhan N et al.**: *Fusobacterium nucleatum* activates endoplasmic reticulum stress to promote Crohn's disease development via the upregulation of CARD3 expression. *Front Pharmacol* 2020;11:106.

17. **He X, Zhao S, Li Y:** *Faecalibacterium prausnitzii*: a next-generation probiotic in gut disease improvement. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021.
18. **Rajilic SM, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM:** Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(3):481-488.
19. **Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M et al.:** Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion* 2016;93(1):59-65.
20. **Tamanai SZ, Smida I, Bousarghin L, Loreal O, Meuric V et al.:** *Roseburia* spp.: a marker of health? *Future Microbiol* 2017;12(2):157-170.
21. **Miquel S, Leclerc M, Martin R, Chain F, Lenoir M et al.:** Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii*. *MBio* 2015;6(2):e00300-e00315.
22. **Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez HLG et al.:** *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008;105(43):16731-16736.
23. **Wang Y, Gao X, Zhang X, Xiao F, Hu H et al.:** Microbial and metabolic features associated with outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn's disease. *Gut Microbes* 2021;13(1): 1-18.
24. **Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, Hoffmann C, Grunberg S et al.:** Fungal signature in the gut microbiota of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(8):1948-1956.
25. **Berardi CW, Solovey ET, Cummings ML:** *Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Roma, 2001:278-283.
26. **Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y et al.:** Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004;10(10):1521-1525.
27. **Abraham BP, Quigley EMM:** Probiotics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2017;46(4):769-782.
28. **Cao Y, Shen J, Ran ZH:** Association between *Faecalibacterium prausnitzii* reduction and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:1-7.
29. **Ferstl R, Akdis CA, Konieczna P, Kiely B, Groeger D et al.:** *Bifidobacterium infantis* 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Gut* 2011;61(3):354-366.
30. **Kiely B, Dinan TG, Murphy EF, Quigley EMM, Groeger D et al.:** *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes* 2013;4(4): 325-339.
31. **Ito H, Hibi T, Iida M, Nishino H, Ohmori T et al.:** 2.4 g mesalamine (asacol 400 mg tablet) once daily is as effective as three times daily in maintenance of remission in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(5):822-832.
32. **Cheifetz AS, Gianotti R, Lubner R, Gibson PR:** Complementary and alternative medicines used by patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152(2): 415-429.
33. **Hansen JJ, Sartor RB:** Therapeutic manipulation of the microbiome in IBD: current results and future approaches. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015;13(1):105-120.
34. **Tirapegui J, Rogero MM, Bonvini A, Coqueiro AY, Raizel R:** Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *Int J Food Sci Nutr* 2018;70(1):20-29.
35. **Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR:** Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized

- trial. *Lancet* 1999;354(9179):635-639.
36. **Hart AL, Stagg AJ, Kamm MA, Guenther T, Ng SC et al.**: Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(8):1286-1298.
 37. **Matthes H, Krummenerl T, Manfred Giensch CW**: Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med* 2010;10(13).
 38. **Berardi CW, Solovey ET, Cummings ML**: *Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Roma, 2001;278-283.
 39. **Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC**: Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(4): 389-400.
 40. **Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M et al.**: Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(10):1133-1141.
 41. **Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D et al.**: The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(11):1202-1209.
 42. **Hart AL, Stagg AJ, Kamm MA, Guenther T, Ng SC et al.**: Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(8):1286-1298.
 43. **Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W et al.**: Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(10):2218-2227.
 44. **Matthes H, Krummenerl T, Manfred Giensch CW**: Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med* 2010;10(13).
 45. **Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjær SI, Mortensen EM, Nordgaard LI et al.**: Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohn's Colitis* 2014;8(11): 1498-1505.
 46. **Tojo M, Uose S, Kubo A, Kawanami C, Tamaki H et al.**: Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc* 2015;28 (1):67-74.
 47. **Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC et al.**: Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11):1567-1574.
 48. **Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G et al.**: Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(5):853-858.
 49. **Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B et al.**: Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53(11):1617-1623.
 50. **Nakamura K, Aoki H, Furukawa R, Takada N, Yoshimatsu Y et al.**: Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017;21(19):5985-5994.

51. **Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ:** A randomized double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2011;5(2):115-121.
52. **Cui HH, Chen CL, Wang J De, Yang YJ, Cun Y *et al.*:** Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004;10(10):1521-1525.
53. **Marteau P:** Bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2010;27(Suppl 1): 99-103.
54. **Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, Sprengers D, Torrice C *et al.*:** *Lactobacillus* GG prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. *Gut* 2003;52(3):370-376.
55. **Bourreille A, Dupas J, Saleh A, Beaugerie L, le Dreau G *et al.*:** *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(8):982-987.
56. **Ombiga J, Bampton PA, Willert RP, Lawrance IC, Peddi KK:** Randomized, double-blinded, placebo-controlled study of VSL#3 *versus* placebo in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(5):S-517-S-518.
57. **Tabbaa OM, Aboelsoud MM, Mattar MC:** Long-term safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection in patients with and without inflammatory bowel disease: a tertiary care center's experience. *Gastroenterology Res* 2018;11(6):397-403.
58. **Saxelin M, Kuisma J, Farkkila M, Kahri A, Mentula S *et al.*:** Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(4):509-515.
59. **Campieri M, Matteuzzi D, Miglioli M, Venturi A, Rizzello F *et al.*:** Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005;119(2):305-309.
60. **Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S *et al.*:** Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53(1):108-114.
61. **Pronio A, Montesani C, Butteroni C, Vecchione S, Mumolo G *et al.*:** Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(5):662-668.
62. **Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y:** Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol* 2014;7(1):1-13.
63. **Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, Krill JT, Jelinek KA *et al.*:** Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:473-487.
64. **Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J *et al.*:** A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG *versus* placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(9):833-839.
65. **Shanahan F, Quigley EMM:** Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD -challenges and controversies. *Gastroenterology* 2014;146(6):1554-1563.

Probióticos en enterocolitis necrosante

José Antonio Chávez Barrera

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (ECN) afecta el tracto gastrointestinal del niño prematuro y permanece como la principal causa de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales.¹ La ECN se caracteriza por una respuesta inflamatoria amplificada en respuesta a una disbiosis intestinal que resulta en un profundo daño tisular y pérdida de los mecanismos de la barrera intestinal. Existe una relación inversa entre el riesgo de desarrollar ECN y el peso en el momento del nacimiento, así como la edad gestacional.²

Las estadísticas de EUA han reportado que afecta a más de 4 000 bebés prematuros anualmente, con una tasa de mortalidad de 10 a 33% y costos para el sistema de salud de 1 000 millones de dólares al año.³

Su etiología es multifactorial, y su fisiopatología ha sido motivo de investigación durante más de cuatro décadas.

Existe evidencia del papel de protección de la leche humana contra la ECN en el bebé prematuro, considerando que en sus componentes existe un factor de protección para el desarrollo de la enfermedad.^{4,5} En los años recientes el papel de la administración de probióticos para prevenir el desarrollo de ECN ha sido ampliamente investigado a través de ensayos clínicos controlados publicados en diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis.⁶⁻¹⁰ En 2020 la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica publicó un posicionamiento que le permite al clínico conocer las cepas de probióticos con probada eficacia y seguridad en el recién nacido prematuro.¹¹

FISIOPATOLOGÍA

Existen numerosos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la ECN en el bebé prematuro; algunos autores mencionan falta de madurez de las respuestas inmunitarias adaptativas (respuesta inflamatoria pobremente regulada, alteraciones que afectan tanto a la permeabilidad intestinal como a la motilidad, fenómenos de apoptosis y autofagia), el uso de alimentación enteral, el empleo de fármacos que inhiben la secreción ácida y el uso prolongado de antibióticos. Dichas condiciones tienen un impacto directo en la perfusión intestinal del bebé prematuro y generan una gran afectación en la microbiota intestinal.^{12,13}

Colonización intestinal en el recién nacido prematuro

Durante muchos años el concepto aceptado de forma general indicaba que el ambiente uterino era estéril y el aparato digestivo del feto no era colonizado por bacterias hasta que existía la ruptura de las membranas. En tiempos recientes se ha encontrado que las membranas fetales no son impermeables a las bacterias y el feto se encuentra expuesto a los microbios presentes en el líquido amniótico antes del nacimiento.¹⁵ Las técnicas actuales han determinado la secuencia 16s ribosomal de RNA, y se ha encontrado la presencia de *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacterium* en la placenta humana.¹⁶ Este estudio reportó a su vez una marcada similitud entre la población bacteriana de la placenta y el microbioma de la cavidad oral en las mujeres no embarazadas.¹⁶ En otros estudios la sangre del cordón umbilical de los niños nacidos por cesárea demostró la presencia de escasas colonias de *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*.¹⁷ Jiménez y col. encontraron también *Enterococcus*, *Staphylococcus* y *Escherichia coli* en el meconio de niños recién nacidos a término a dos horas de haber nacido y antes de la alimentación.¹⁸

Los datos anteriores muestran que la colonización intestinal inicia en el útero durante el desarrollo fetal antes del nacimiento y el inicio de la alimentación.¹⁹

Otro factor que muestra una gran influencia en el desarrollo del microbioma es la dieta del recién nacido y del lactante. La leche humana contiene nutrientes, inmunoglobulinas, factores de crecimiento y hormonas que favorecen el desarrollo del niño. Los oligosacáridos de la leche humana son el tercer ingrediente más abundante en la leche materna; sin embargo, en el intestino de los lactantes existen enzimas insuficientes para su digestión. Ciertas especies bacterianas, como *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, poseen las enzimas necesarias para su digestión y procesamiento.¹ Los oligosacáridos de la leche humana generan un crecimiento selectivo de microorganismos benéficos, y son considerados actualmente uno de los principales factores inductores de protección de la leche humana.¹⁹

La colonización intestinal en los niños alimentados al seno materno se relaciona principalmente con la presencia de *Bifidobacteria* y *Bacteroides*, y en los niños alimentados con fórmulas lácteas con *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Lactobacillus*.²⁰

Disbiosis intestinal y enterocolitis necrosante

Los estudios de la microbiota intestinal en niños prematuros han demostrado una importante disbiosis en esta población de alto riesgo, con limitada diversidad y un predominio de *Proteobacteria* de 27 a 33 semanas después de la gestación.²¹

Los métodos de alimentación, el tipo de nacimiento y el uso de antibióticos tienen una marcada influencia en la microbiota intestinal de los niños sanos que nacieron a término.²²

Tres líneas de evidencia apoyan la asociación entre la disbiosis intestinal y el desarrollo de ECN:

1. El uso de antibióticos sistémicos en las etapas tempranas de la vida incrementa el riesgo de ECN.^{23,24}
2. Los agentes bloqueadores del ácido se asocian tanto a las alteraciones de la microbiota intestinal como a un mayor riesgo de desarrollar ECN.²⁵
3. Un metaanálisis de ocho estudios que analizaron muestras fecales de 106 lactantes prematuros antes del desarrollo de ECN comparadas vs. el grupo control mostraron un incremento significativo de proteobacteria y una disminución de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.²⁶

En las unidades de cuidados intensivos neonatales resulta frecuente la exposición a agentes patógenos, lo cual juega un papel determinante en la colonización del paciente prematuro sometido a hospitalización prolongada. Otros factores que pueden tener un impacto en la modificación de la microbiota en el paciente pretérmino incluyen la colocación de sondas de alimentación y catéteres intravenosos, el ayuno prolongado, los factores genéticos, el grado de prematuridad y la alimentación con fórmula.²⁷

ESTUDIOS ALEATORIZADOS Y OBSERVACIONALES CON PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE LA ENTEROCOLITIS NECROSANTE

Los probióticos han sido ampliamente estudiados en los niños pretérmino con investigaciones que han conjuntado cerca de 10 000 recién nacidos.²⁸

Diversas cepas bacterianas han sido utilizadas, predominantemente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, o la combinación de ambos. De igual forma, se han tomado en cuenta las diferentes dosis, la edad de los pacientes y la duración del tratamiento.²⁹

A pesar de la gran heterogeneidad de los estudios, varios metaanálisis demuestran la eficacia de los probióticos en la reducción de la ECN (promedio estimado de riesgo de tratamiento, riesgo relativo 0.53; intervalo de confianza 95% de 0.42 a 0.66).²⁹

Hasta el momento cerca de 35 estudios aleatorizados se han desarrollado en pacientes pretérmino tanto en países desarrollados como en las naciones en vías de desarrollo. A pesar de que existe entre ellos una amplia heterogeneidad clínica, sobre todo por las preparaciones utilizadas, existe una heterogeneidad relativamente baja en los metaanálisis realizados ($I^2 = 11\%$), mostrando un número importante de pacientes con efectos estadísticamente significativos en la reducción de la ECN y la muerte.¹⁴

La administración de probióticos no ha sido de utilidad para disminuir la hemorragia intraventricular, la displasia broncopulmonar o la retinopatía del bebé prematuro.¹⁴

Hasta el momento ningún estudio ha demostrado un incremento del riesgo de ECN con el uso de probióticos. Los resultados de los artículos con textos completos se muestran en el cuadro 22-1.

Diversas revisiones sistemáticas que cuentan con diferentes criterios de inclusión han reportado resultados similares en la prevención del desarrollo de un estadio mayor de II de ECN, muerte y sepsis. Se ha concluido que los probióticos disminuyen el riesgo de desarrollar ECN, así como todas las causas de mortalidad relacionadas. La revisión sistemática de Cochrane reporta que el uso de probióticos reduce 59% el riesgo de desarrollar ECN y 34% la mortalidad en los bebés prematuros.⁹ Los resultados difieren en lo referente al desarrollo de sepsis, ya que algunos estudios sugieren un beneficio significativo y otros no.^{31,32}

Los resultados mostrados por los estudios observacionales respecto al uso de probióticos en la ECN, la muerte y la sepsis tardía muestran una gran similitud con los referidos en los ensayos clínicos.^{33,34}

Un metaanálisis reciente de estudios aleatorizados controlados con placebo evaluó el desarrollo de ECN, muerte y sepsis de presentación tardía en niños prematuros, determinando que los productos combinados que contienen lactobacilos y bifidobacterias eran los principales protectores contra el desarrollo de ECN y la muerte.³⁵

Se han observado algunas diferencias entre los niños alimentados exclusivamente con leche humana y los que combinan el uso de una fórmula infantil, con base en los datos disponibles actualmente; *Bifidobacterium lactis* Bb-12/ B94 se asoció a la reducción del estadio \geq II de ECN en ambos tipos de alimentación,

Cuadro 22-1. Resultados de los estudios del riesgo de enterocolitis necrosante con el uso de probióticos

Autor/año	Población	Probiótico	Dosis (UFC) /día	Riesgo de ECN	RR o aOR para ECN (IC 95%)	Prevención de ECN
Bin Nun 2005 ²⁴ (aleatorizado)	PN < 1 500 g n = 145	<i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i>	1,05 x 10 ⁹	1,4 vs. 13,7%	0,10 (de 0,01 a 0,77)	Si
Lin 2008 ²⁵ (aleatorizado)	PN < 1 500 g EG < 34 SDG n = 434	<i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>B. infantis</i>	No especificada	1,8 vs. 6,3%	0,28 (de 0,10 a 0,85)	Si
Samanta 2009 ²⁶ (aleatorizado)	PN < 1 500 g EG < 32 SDG n = 186	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> y <i>L. acidophilus</i>	2 x 10 ¹⁰	5,5 vs. 15,8%	0,35 (de 0,13 a 0,92)	Si
Proprems 2013 ²⁷ (aleatorizado)	PN < 1 500 g EG < 32 SDG n = 1 099	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i>	1 x 10 ⁹	2,0 vs. 4,4%	0,46 (de 0,23 a 0,93)	Si
Dilly 2015 ²⁸ (aleatorizado)	BW < 1 500 g EG < 32 SDG n = 200	<i>B. lactis</i>	5 x 10 ⁹	2 vs. 18%	0,11 (de 0,03 a 0,47)	Si
Janvier 2014 ²⁹ (observacional)	EG < 32 SDG n = 611	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> y LGG	2 x 10 ¹⁰	5,4 vs. 9,8%	aOR = 0,51	Si
Hartel 2014 ³⁰ (observacional)	PN < 1 500 g EG: 22 a 31 SDG n = 5 351	<i>L. acidophilus</i> y <i>B. infantis</i>	No especificada	2,6 vs. 4,2%	aOR = 0,58	Si
Hunter 2012 ³¹ (observacional)	PN < 1 000 g n = 311	<i>L. reuteri</i>	1 x 10 ⁸	2,5 vs. 15,1%	No proporcionado (p = 0,048)	Si
Bonsante 2013 ³² (observacional)	EG de 24 a 31 SDG n = 1 130	<i>L. rhamnosus</i> GG	4 x 10 ⁸	1,2 vs. 5,3%	aOR = 0,23 (de 0,08 a 0,69)	Si
Guthmann 2016 ³³ (observacional)	PN 400-1 500g n = 1 224	<i>L. acidophilus</i> y <i>B. infantis</i>	2 x 10 ⁹	1,4 vs. 5,2%	RR = 0,26 (de 0,12 a 0,55)	Si
Patole 2016 ³⁴ (observacional)	< 34 SDG n = 1 755	<i>B. breve</i>	1,5 a 3 x 10 ⁹	1,3 vs. 3%	aOR = 0,43 (de 0,21 a 0,87)	Si

UFC: unidades formadoras de colonias; ECN: enterocolitis necrosante; RR: riesgo relativo; aOR: razón de momios ajustada; IC: intervalo de confianza; PN: peso al nacer; EG: edad gestacional; SDG: semanas de gestación; B: *Bifidobacterium*; L: *Lactobacillus*; S: *Streptococcus*; LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG. Modificado de la referencia 30.

lo cual resulta discrepante al utilizar *Bifidobacterium bifidum* más *Bifidobacterium infantis* más *Bifidobacterium longum* más *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* ATCC15697 más *Lactobacillus acidophilus* ATCC4356 y *Bifidobacterium longum* R00175 más *Lactobacillus helveticus* R0052 más *Lactocaseibacillus rhamnosus* R0011 más *Saccharomyces boulardii* CNCM-I-107, los cuales sólo mostraron utilidad en los niños alimentados con leche humana.³⁶

Existen reportes, en ocasiones no claramente documentados, del desarrollo de sepsis relacionada con el uso de probióticos en los niños a término y prematuros. Sin embargo, esta condición parece ser poco frecuente. Algunos informes de sepsis por probióticos en la etapa neonatal indican que la seguridad de los probióticos no debe ser dada por sentada, ya que la rareza de la sepsis bifidobacteriana en la literatura se podría relacionar con la incapacidad de aislar estas cepas en hemocultivo mediante técnicas basadas en cultivos convencionales.¹⁴

Por otro lado, la calidad de los productos comerciales no está completamente garantizada, como lo demuestra el estudio de Lewis y col.,³⁷ quienes refieren que no corresponde la cantidad de cepas indicadas en la etiqueta con el contenido e incluso existen variaciones por lote; esta falta en el control de calidad puede ser debida a que los probióticos son considerados como suplementos alimenticios en muchas naciones, por lo que no están sujetos a un estricto control de calidad, lo cual incluso puede modificar los resultados clínicos de la administración de probióticos.

Una de las interrogantes principales al otorgar un tratamiento con probióticos en los pacientes prematuros es cuál mezcla y marca comercial utilizar. Los estudios en EUA han reportado el uso de 16 marcas diferentes de probióticos;³⁸ los más utilizados y que alcanzaron 50% de los casos fueron *Lactobacillus rhamnosus* GG en primer lugar y *Lactobacillus reuteri* en segundo sitio. En un estudio de cohorte publicado en Francia se mostró una disminución del riesgo de ECN de 5.3 a 1.2% al utilizar *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Otra de las mezclas más utilizadas fue la de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*, que fue empleada en al menos cinco estudios y más de 7 000 pacientes.³³

CONCLUSIONES

El índice de mortalidad del recién nacido prematuro está influido por diferentes factores. El uso de probióticos ha mostrado efectos positivos en la prevención de la ECN, la cual se mantiene como una enfermedad sumamente seria en el recién nacido prematuro. Diversos estudios aleatorizados y observacionales han demostrado la utilidad de los probióticos como manejo preventivo de la ECN, lo

cual ha incrementado su uso rutinario en este grupo etario. El tipo de probiótico a utilizar, la dosis y el tiempo de administración han sido motivo de controversia, e invitan a la realización de estudios comparativos con un mayor número de pacientes.

REFERENCIAS

1. **Nolan L, Rimer J, Good M:** The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Nutrients* 2020;12:3052.
2. **Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W et al.:** Canadian Neonatal Network incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012;129:e298–e304.
3. **McElroy SJ:** Unraveling the enigma that is neonatal necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2014;34:729–739.
4. **Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M et al.:** A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients* 2018;10:707.
5. **Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R:** The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12:1322.
6. **Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G et al.:** The “golden age” of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology* 2017;112:9–23.
7. **Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM:** Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *Peer J* 2016;4:e2429.
8. **Thomas JP, Raine T, Reddy S, Belteki G:** Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr* 2017;106:1729–1741.
9. **Al-Faleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T:** Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:584–671.
10. **Athalye JG, Rao S, Patole S:** Effects of probiotics on experimental necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res* 2018;83:16–22.
11. **Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND et al.:** Probiotics and preterm infants: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:664–680.
12. **Neu J, Walker WA:** Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255–264.
13. **Domínguez KM, Moss RL:** Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012;39:387–401.
14. **Underwood M:** Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2019;54:405–412.
15. **Di Giulio DB, Gervasi M, Romero R, Vaisbuch E, Mazaki TS et al.:** Microbial invasion of amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med* 2010;38:495–502.
16. **Aagaard K, Ma J, Anthony KM, Ganu R, Petrosino J et al.:** The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra265.
17. **Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM et al.:** Isolation of com-

- mensial bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005;S1:270-274.
18. **Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M et al.:** Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008;159:187-193.
 19. **Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ:** Development of the neonatal intestinal microbiome and its association with necrotizing enterocolitis. *Clin Ther* 2016;38:706-715.
 20. **Arbolea S, Ang L, Margolles A, Yiyuan L, Dongya Z et al.:** Deep 16S rRNA metagenomics and quantitative PCR analyses of the premature infant fecal microbiota. *Anaerobe* 2012;18:378-380.
 21. **La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y et al.:** Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(34):12522-12527.
 22. **Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS et al.:** Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016;123(6):983-993.
 23. **Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NL et al.:** Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123(1):58-66.
 24. **Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ:** Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011;159(3):392-397.
 25. **Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S et al.:** Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117(2):e137-e142.
 26. **Pammi M, Cope J, Tarr PI:** Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 2017;5:31.
 27. **Vongbhavit K, Underwood MA:** Prevention of necrotizing enterocolitis through manipulation of the intestinal microbiota of the premature infant. *Clin Ther* 2016;38:716-732.
 28. **Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM:** Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics a systematic review and meta-analysis. *Peer J* 2016;4:e2429.
 29. **Pattel RM, Denning PW:** Therapeutic use of prebiotics, probiotics and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinat* 2013;40:11-25.
 30. **Pattel RM, Underwood MA:** Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Sem Pediatr Surg* 2018;27:39-46.
 31. **Dermysyi E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G et al.:** The “golden age” of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants. *Neonatology* 2017;112:9-23.
 32. **Rao SC, Athalye JGK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK:** Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137:e20153684.
 33. **Hartel C, Pagel J, Rupp J, Bendiks M, Guthmann F et al.:** Prophylactic use of *Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis* probiotics and outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2014;165:285-289.
 34. **Guthmann F, Arlettaz MRP, Bucher HU, Buhner C:** Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotizing enterocolitis. *Acta Pediatr* 2016;105:255-259.
 35. **Thomas JP, Raine T, Reddy S, Belteky G:** Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr* 2017;106(11):1729-1741.
 36. **Beguetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S et al.:** Probiotics for preventing necro-

- tizing enterocolitis in preterm infants: a network meta-analysis. *Nutrients* 2021;13:192.
37. **Lewis ZT, Shani G, Masarweh CF, Popovic M, Frese SA et al.:** Validating bifidobacterial species and subspecies identity in commercial probiotic products. *Pediatr Res* 2016;79: 445-452.
 38. **Viswanathan S, Lau C, Akbari H, Hoyen C, Walsh MC:** Survey and evidence-based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. *J Perinatol* 2016;36:1106-1111.

Probióticos en diarrea aguda

Rodrigo Vázquez Frías

INTRODUCCIÓN

La enfermedad diarreica aguda (EDA) sigue siendo una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, sobre todo en los niños.¹ Las características socioeconómicas, políticas, educativas, de los sistemas de salud e incluso geográficas con diversos climas, de los países de bajos y medianos ingresos, como México, hacen que existan realidades contrastantes en patologías específicas, como la EDA, la cual se sugiere tratar desde una perspectiva sindémica.² La malnutrición, el agua no potable y la escasa sanidad continúan siendo los principales factores de riesgo.³ La EDA se coloca como la cuarta causa de mortalidad en los niños menores de cinco años de edad en el mundo⁴ y la mayoría de las muertes se presentan en los países de bajos y medianos ingresos.⁵ La mayor incidencia de EDA está concentrada en las comunidades marginadas de esos países.⁶ Sin duda alguna, la inmunización contra el rotavirus en la mayoría de los países de Latinoamérica, incluido México, ha tenido un impacto positivo en la disminución de las tasas de morbilidad de la EDA causada por rotavirus, pero es habitual que un agente etiológico deje de ser el preponderante para que otro tome su lugar, como parece ser en este caso el *Novirus*, el cual puede tener un fenotipo de la EDA un poco diferente.⁷⁻⁹

Desde hace más de cuatro décadas ha quedado patente que el principal objetivo del tratamiento de la EDA, sobre todo en la etapa pediátrica, es evitar o tratar la deshidratación y la desnutrición asociada, por lo que estos dos aspectos se constituyen los dos grandes pilares del tratamiento estándar de la EDA.¹⁰ El tratamiento estándar de la EDA en los niños lo constituyen las sales de rehidratación

oral de baja osmolaridad o hipoosmolaridad en caso de deshidratación, junto con la realimentación temprana una vez que el paciente tiene una adecuada hidratación.¹¹ De forma adicional, se puede considerar el uso de adyuvantes al tratamiento estándar, nunca en sustitución del mismo, con el objetivo de disminuir la gravedad de los síntomas, así como acortar el tiempo de duración de la diarrea; algunos de ellos son el zinc, el racecadotril, los agentes adsorbentes —como el carbón y la diosmectita—, los probióticos, los agentes antibacterianos y la loperamida. Esta última, a pesar de haber mostrado evidencia clínica de reducción de la diarrea, está contraindicada en los lactantes y los niños pequeños, debido a sus eventos adversos graves, por lo que no está incluida en las guías de práctica clínica en pediatría y se desaconseja su uso en los pacientes pediátricos.¹² Con el objetivo de reducir el tiempo de duración de la diarrea, se puede considerar el uso de algunos medicamentos con eficacia probada, entre los cuales se encuentran el racecadotril, la diosmectita y los probióticos.¹³

USO DE PROBIÓTICOS EN LA DIARREA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

De forma reciente se incrementó la evidencia de la utilidad clínica de los probióticos; con base en su definición de microorganismos vivos, cuando se administran en una cantidad adecuada confieren beneficios en la salud del hospedero y se debe mostrar la evidencia de su utilidad.¹⁴ Las diversas guías internacionales los colocan como adyuvantes eficaces en el tratamiento de la EDA;¹³⁻¹⁶ sin embargo, no existe uniformidad en cuanto a su recomendación, por lo que algunas guías regionales no los consideran en el manejo de la EDA.¹⁷ Es importante hacer notar que, a pesar de la gran cantidad de estudios que hay respecto al uso de cepas probióticas para el tratamiento de la EDA, no hay un consenso acerca de la variable de desenlace más adecuada ni uniformidad en su medición, lo cual dificulta considerablemente la comparación de la evidencia.¹

Bajo el concepto de cepa-especificidad se reconoce que los efectos de los probióticos no pueden ser generalizados, por lo que se tiene que identificar claramente la evidencia sobre la eficacia en la cepa específica de un padecimiento determinado, en dosis específica, durante un tiempo determinado de uso e incluso una vía de administración en particular.¹⁴ Acorde con el grupo de probióticos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, y tomando en cuenta las cepas probióticas que han sido evaluadas en al menos dos ensayos clínicos, se ha demostrado que *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG (previamente conocido como *Lactobacillus rhamnosus* GG), *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 (previamente conocido como *Lactobacillus reuteri* DSM

Cuadro 23-1. Cepas probióticas utilizadas en el manejo adyuvante de la enfermedad diarreica aguda

Cepa probiótica	Dosis
<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> GG	1 x 10 ¹⁰ UFC/día durante cinco a siete días
<i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 x 10 ⁸ a 4 x 10 ⁸ UFC/día durante cinco días
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNC I-745	250 a 750 mg/día durante cinco a siete días

UFC: unidades formadoras de colonias.

17938) y *Saccharomyces boulardii* CNC I-745 tienen eficacia en el manejo de la EDA (en estricto orden alfabético).^{12,18} En el cuadro 23-1 se muestran las dosis recomendadas.

De acuerdo con la información vertida de un metaanálisis reciente que conjuntó los datos de 19 ensayos clínicos controlados en 4 073 niños, realizados la mayoría de ellos en Europa y Asia, se determinó que *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG reduce la duración de la diarrea (diferencia media -24.02 h, intervalo de confianza [IC] 95% de -36.58 a -11.45; I² = 98%), en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento, sobre todo con dosis altas del probiótico.¹⁹ Hace cuatro años la eficacia de *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG en la EDA y en general de los probióticos estuvo en entredicho debido a los resultados de dos estudios realizados en EUA. El primero de ellos corresponde a un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, realizado en EUA, que evaluó la eficacia de *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG en una dosis de 1 x 10¹⁰ unidades formadoras de colonias dos veces al día durante cinco días. En 971 niños de tres meses a cuatro años de vida con EDA no mostró diferencia en la duración de la diarrea;²⁰ sin embargo, este estudio tiene consideraciones metodológicas importantes: la variable de resultado seleccionada para definir el éxito de la maniobra (escala de Vesikari modificada), además de que la mayoría de los pacientes con EDA llevaban alrededor de dos días de evolución y se sabe que mucho de la eficacia de los probióticos ocurre cuando se inician de forma temprana (primeras 48 h de iniciado el cuadro). Además, se reporta que a la mayoría de los pacientes no se les dio ningún tratamiento para la EDA, cuando se sabe que la piedra angular del tratamiento de la EDA son las sales de rehidratación oral.^{21,22} En un análisis futuro el mismo grupo de autores no logró identificar que exista diferencia en la falta de eficacia del probiótico en comparación con el placebo acorde con la gravedad o la duración de la enfermedad, así como tampoco con la edad, el peso y la dosis de *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG por kilogramo de peso.^{23,24}

Otro ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó la eficacia de una combinación de dos cepas de probióticos: *Lacticaseibacillus rhamnosus* R0011 (que es una cepa diferente a la de *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG, por lo que no se deben extrapolar los resultados) y *Lactoba-*

cillus helveticus R0052 (relación de 95:5) en una dosis de 4×10^9 unidades formadoras de colonias dos veces al día durante cinco días en 886 niños de 3 a 48 meses de vida con EDA, con una metodología muy similar a la del estudio comentado, y no mostró diferencia en la duración de la diarrea.²⁵ Las consideraciones metodológicas son similares a las del estudio mencionado, por lo que los resultados se deberán interpretar con cautela. Además, es posible que el estado de inmunización de la población pueda tener algún efecto sobre la eficacia de *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG en la disminución del tiempo de duración de la EDA. En los ensayos clínicos controlados realizados antes de la introducción de la vacuna para rotavirus, correspondiente a $n = 2\,932$, *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG fue efectivo para reducir la duración de la diarrea, en comparación con el placebo o el estándar de tratamiento, con una mediana de -23.8 h (IC 95% de -36.59 a 11.02 h).²⁶ En dos estudios en los que se reportó que se realizaron en una población parcialmente inmunizada contra rotavirus, con una tasa de cobertura de 67 y 44%, *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG no mostró eficacia para reducir la duración de la diarrea.

Limosilactobacillus reuteri DSM 17938 es la única cepa de *Limosilactobacillus reuteri* que ha demostrado evidencia en el tratamiento de la EDA. Una revisión sistemática reciente conjuntó los datos de cuatro ensayos clínicos controlados en 347 niños, y se determinó que *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 reduce la duración de la diarrea (diferencia media -24.02 h; IC 95% de -34.32 a -7.44 ; $I^2 = 72\%$) en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento.²⁷ También se demostró que reduce el tiempo de hospitalización, aunque con resultados de significancia marginal (diferencia media -12.96 h; IC 95% de -26.16 a 0.00 ; $I^2 = 83\%$).

Una revisión sistemática con metaanálisis, publicada recientemente, incluyó la información proveniente de 23 ensayos clínicos en 3 450 niños y mostró que *Saccharomyces boulardii* CNC I-745 en adición a la terapia de rehidratación es efectivo para reducir la diarrea, en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento (diferencia media -25.44 h; IC 95% de -31.68 a -18.96) en una dosis de entre 250 y 750 mg al día, aunque con una heterogeneidad alta entre los estudios ($I^2 = 91\%$).²⁸

Sin embargo, otra revisión sistemática que incluyó ocho ensayos clínicos controlados comparados con placebo (correspondientes a 1 051 pacientes) realizados en niños menores de cinco años, acorde con sus criterios de selección de ensayos con regular y buena calidad metodológica, mostró una reducción de la duración de la diarrea de -19.7 días (IC 95% de -24.87 a -14.52 ; $P < 0:001$), pero con una alta heterogeneidad ($H^2 = 6:99$; $I^2 = 85:70\%$).²⁹ En cuanto a la duración de la hospitalización, tomando los datos de 755 pacientes de cinco estudios, *Saccharomyces boulardii* redujo significativamente el tiempo de hospitalización en los niños con EDA en -0.91 días (IC 95% de -1.28 a -0.54 ; $P < 0:001$) con moderada heterogeneidad ($H^2 = 4:01$, $I^2 = 75:05\%$; $P < 0.001$).

Un estudio reciente compara otra cepa de *Saccharomyces boulardii*, específicamente *Saccharomyces boulardii* CNCM-I 3799, con *Bacillus subtilis* CU-1 en el manejo de pacientes no hospitalizados con EDA.³⁰ La duración media de la diarrea en el grupo que recibió la combinación de cepas probióticas y el que recibió el placebo fue de 54.16 h y 59.48 h, respectivamente ($P = \text{NS}$). Sin embargo, la diferencia en la duración de la diarrea entre los grupos fue de 25.2 h con la intervención durante en las primeras 24 h de haber iniciado el cuadro de diarrea (probióticos: 38.50 h, placebo: 63.71 h; $p < 0.05$) y de 13.84 h cuando se administró dentro de las primeras 48 h de iniciado el cuadro de EDA (probióticos: 48.55 h vs. placebo: 62.39 h; $p = 0.039$), lo que resalta nuevamente lo que se sabe en general acerca de que el inicio de los probióticos en el contexto de una EDA debe ocurrir en las primeras 48 h del inicio del cuadro diarreico.

Existen diversos estudios que evalúan la eficacia de *Lactobacillus acidophilus* en el tratamiento de la EDA, tanto de forma aislada como en combinación con otras cepas probióticas. Según una revisión sistemática reciente, la evidencia de su eficacia es muy limitada, debido a que existe mucha heterogeneidad en los estudios, además del tipo de cepas utilizadas; cuando se usó de forma aislada mostró cierta tendencia, aunque no estadísticamente significativa, en la reducción de -0.47 días (IC 95% de -0.95 a 0.01; $P = \text{NS}$) de la duración de la diarrea en los pacientes pediátricos.³¹

La combinación de cuatro cepas de *Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN y T) muestra una menor eficacia que el resto de las cepas probióticas mencionadas, además de que la calidad metodológica de los estudios realizados es mucho menor.³² Un ensayo clínico controlado reciente, que compara la eficacia de la combinación de cuatro cepas de *Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN y T) vs. placebo, mostró que no hubo diferencia entre ambos grupos en cuanto al tiempo de duración de la diarrea en los niños menores de cinco años de edad.³³

Otras cepas que también han sido utilizadas y que han mostrado una limitada evidencia son *Bifidobacterium animalis lactis*,³⁴ *Bacillus clausii* UBBC-07,³⁵ *Bacillus coagulans* LBSC³⁶ y algunas otras combinaciones de cepas probióticas, como *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium animalis*, o bien *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium animalis lactis* y *Lactobacillus acidophilus*.³⁷

Ahora bien, saber cuál cepa probiótica es mejor que otra en el manejo de la EDA no se puede establecer tan fácilmente, debido a la gran heterogeneidad de los estudios, la localización geográfica de su realización, la etiología y el estado de inmunización, entre otros.¹² Una revisión sistemática con metaanálisis bayesiano en red mostró que probablemente *Saccharomyces boulardii* sería el que mayor reducción de tiempo de la diarrea presenta, pero con las limitaciones metodológicas que conlleva.³⁸ Sin embargo, los estudios que comparan las diferentes cepas en la misma población son muy escasos. Un ensayo clínico reciente realizado en niños de seis meses a cinco años de edad en ocho centros de Argentina

comparó la eficacia y la seguridad de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 vs. la mezcla de cuatro cepas de *Bacillus clausii* (O/C, SIN, N/R y T) en el manejo de la EDA. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 demostró una menor duración de la diarrea que *Bacillus clausii* (64.6 h; IC 95% de 56.5 a 72.8 vs. 77.98 h; IC 95% de 69.86 a 86.11; $P = 0.04$). No hubo diferencias en otros desenlaces secundarios, como la frecuencia de evacuaciones/día al sexto día, la proporción de curación al sexto día y el tiempo de presentación de la primera evacuación formada.³⁹

Los posbióticos, definidos como preparaciones de microorganismos inanimados y sus componentes que confieren un efecto benéfico en el hospedero, podrían tener utilidad en el manejo de la EDA.⁴⁰ Hasta el momento la información es muy limitada y sólo se cuenta con información del liofilizado de *Lactobacillus acidophilus* LB, que contiene productos derivados de *Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus delbrueckii*; es decir, un posbiótico ha sido utilizado como adyuvante en el tratamiento de la EDA;⁴¹ una revisión sistemática realizada por Szajewska y col. mostró superioridad en la eficacia sobre el placebo, con una disminución de 21.57 h de la duración de la diarrea (IC 95% de -26.54 a -16.61; $I^2 = 24\%$).⁴²

Es necesario desarrollar más estudios, principalmente con las cepas probióticas de evidencia limitada, con el objetivo de brindar recomendaciones más sólidas como adyuvantes en el tratamiento de la EDA.

La eficacia de las cepas probióticas mencionadas ha sido demostrada principalmente en el contexto de la EDA causada por virus, por lo que en los sitios con una mayor incidencia de infecciones parasitarias y bacterianas, y en las poblaciones con deficiencias nutricionales son mayores y pudieran no ser tan eficaces, por lo que se requiere hacer más estudios en estos contextos.⁴³

USO DE PROBIÓTICOS EN LA DIARREA AGUDA EN PACIENTES ADULTOS

La evidencia acerca del uso de probióticos para el manejo de la EDA en los adultos es muy escueta.⁴⁴ En una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane acerca del uso de probióticos en la EDA se observó que cuando se separan los estudios por edad y se colocan únicamente los que corresponden a los pacientes adultos se aprecia un efecto reductor en el tiempo de duración de la EDA; sin embargo, se están mezclando las diferentes cepas, por lo que, aunque hay cierta tendencia a que puedan funcionar (diferencia media de 0.62 días [IC 95% de 0.54 a 0.71], se tiene que robustecer la evidencia desde el punto de vista de la especificidad de la cepa.⁴⁵ Las cepas que han sido probadas en estudios en adultos son *Enterococcus* LAB SF68 y *Bacillus coagulans* LBSC (DSM17654), y hay repor-

tes de *Saccharomyces boulardii*. Un ensayo clínico que compara un sinbiótico constituido por el probiótico *Lactobacillus paracasei* B21060 y arabinogalactan/xilooligosacáridos como prebiótico vs. 6×10^9 de unidades formadores de colonias de *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG en adultos con EDA mostró que, a pesar de que hubo un menor tiempo de duración promedio de la diarrea en el grupo del sinbiótico, no hubo diferencias estadísticamente significativas (4.24 ± 2.73 días vs. 5.09 ± 3.72 días; $p = 0.09$).⁴⁶

CONCLUSIONES

Existen diferencias demográficas y socioeconómicas importantes que tienen un impacto en la morbimortalidad de la EDA. El manejo de la EDA en la edad pediátrica sigue siendo la prevención/tratamiento de la deshidratación y la desnutrición asociada mediante el uso de soluciones de rehidratación oral, la realimentación temprana y el empleo de zinc. Existe evidencia de que se puede considerar el uso de agentes adyuvantes para intentar reducir el tiempo de duración de la diarrea, tales como la diosmectita, el racecadotril y ciertas cepas probióticas en el manejo de la EDA en los pacientes pediátricos. Es importante siempre tener presente el concepto de especificidad de la cepa, por lo que sólo se deberán considerar las cepas que han mostrado eficacia para el tratamiento de la EDA. Al parecer, la eficacia de los probióticos es patente cuando el inicio de ellos se realiza en las primeras 48 h de iniciado el cuadro diarreico. Dadas las pocas evidencias, no se puede recomendar a favor o en contra en el manejo de la EDA en el paciente adulto.

REFERENCIAS

1. **Guarino A, Aguilar J, Berkley J et al.:** Acute gastroenteritis in children of the world: what needs to be done? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(5):694-701.
2. **Herrera BIF, Comas GA, Mascareñas de los Santos AH:** Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en América Latina. Justificación del establecimiento de un Comité de Enfermedades Diarreicas en SLIPE. *Rev Latinoam Infectol Ped* 2018;31(1):8-16.
3. Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators 2016: Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(11):1211-1228.
4. Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators 2015: Estimates of global, regional, national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017;17(9):909-948.
5. **Fischer WC, Aryee MJ, Boschi PC, Black RE:** Estimating diarrhoea mortality among young children in low and middle income countries. *PLoS ONE* 2012;7(1):e29151.

6. **Fischer WC, Perin J, Aryee MJ et al.**: Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. *BMC Public Health* 2012;12:220.
7. **Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH et al.**: Indirect rotavirus vaccine effectiveness for the prevention of rotavirus hospitalization: a systematic review and meta-analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98(4):1197-1201.
8. **Velázquez RF, Linhares AC, Muñoz S et al.**: Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):14.
9. **O’Ryan M, Riera MM, Lopman B**: *Norovirus* in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(2):127-134.
10. Organización Panamericana de la Salud: *Tratamiento de la diarrea. Manual clínico para los servicios de salud*. Washington, OPS, 2008:1-80.
11. World Health Organization: *The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers*. 4ª ed. Ginebra, WHO, 2005:1-44.
12. **Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al.**, Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71(2):261-269.
13. **Lo Vecchio A, Vandenplas Y et al.**: An international consensus report on a new algorithm for the management of infant diarrhoea. *Acta Paediatr* 2016;105:e384-e389.
14. **Hill C, Guarner F, Reid G et al.**: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-514.
15. **Cruchet S, Furnes R, Maruy A et al.**: The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs* 2015;17:199-216.
16. **Hojsak I, Fabiano V, Pop TL et al.**: Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr* 2018;107:927-937.
17. **Guarino A, Guandailini S, Lo Vecchio A**: Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(Suppl 1):S37-S45.
18. **Szajewska H, Canani RB, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I et al.**, Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022.
19. **Li YT, Xu H, Ye JZ et al.**: Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: a systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019;25(33):4999-5016.
20. **Schnadower D, Tarr PI, Casper C et al.**: *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 2018;379:2002-2014.
21. **Álvarez CG, Requena T, Margolles A**: *Lactobacillus* for gastroenteritis in children. *N Engl J Med* 2019;380(19):e36.
22. **Szajewska H, Kotodziej M, Gieruszczak BD et al.**: Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children—a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(11):1376-1384.
23. **Schnadower D, O’Connell KJ, van Buren JM, Vance C, Tarr PI et al.**, Pediatric Emergency Care Applied Research Network and Pediatric Emergency Research Canada: Asso-

- ciation between diarrhea duration and severity and probiotic efficacy in children with acute gastroenteritis. *Am J Gastroenterol* 2021;116(7):1523-1532.
24. **Schnadower D, Sapien RE, Casper TC, Vance C, Tarr PI et al.**, Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) Probiotics Study: Association between age, weight, and dose and clinical response to probiotics in children with acute gastroenteritis. *J Nutr* 2021;151(1):65-72.
 25. **Freedman SB, Williamson US, Kin BS et al.**: Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med* 2018;379:2015-2026.
 26. **Lo Vecchio A, Nunziata F, Bruzzese D, Conelli ML, Guarino A**: Rotavirus immunization status affects the efficacy of *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG for the treatment of children with acute diarrhoea: a meta-analysis. *Benef Microbes* 2022;13(4):283-294.
 27. **Patro GB, Szajewska H**: Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update. *Nutrients* 2019;11(11):2762.
 28. **Szajewska H, Koodziej M, Zalewski BM**: Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children—a 2020 update. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(7):678-688.
 29. **Fu H, Li J, Xu X, Xia C, Pan Y**: Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for the treatment of acute gastroenteritis in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Comput Math Methods Med* 2022;2022:6234858.
 30. **Ghosh A, Sundaram B, Bhattacharya P, Mohanty N, Dheivamani N et al.**: Effect of *Saccharomyces boulardii* CNCM-1 3799 and *Bacillus subtilis* CU-1 on acute watery diarrhea: a randomized double-blind placebo-controlled study in Indian children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2021;24(5):423-431.
 31. **Cheng H, Ma Y, Liu X, Tian C, Zhong X et al.**: A systematic review and meta-analysis: *Lactobacillus acidophilus* for treating acute gastroenteritis in children. *Nutrients* 2022;14(3):682.
 32. **Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M et al.**: *Bacillus clausii* for the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2018;10(8):E1074.
 33. **Lahiri KR, Singh R, Apte M, Patil M, Taksande A et al.**: Efficacy and safety of *Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN, T) probiotic combined with oral rehydration therapy (ORT) and zinc in acute diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in India. *Trop Dis Travel Med Vaccines* 2022;8(1):9.
 34. **El-Soud NH, Said RN, Mosallam DS et al.**: *Bifidobacterium lactis* in treatment of children with acute diarrhea. A randomized double blind controlled trial. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:403-407.
 35. **Sudha MR, Jayanthi N, Pandey DC et al.**: *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double-blind placebo-controlled study. *Benef Microbes* 2019;10(2):149-154.
 36. **Maity C, Gupta AK**: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in the treatment of acute diarrhea with abdominal discomfort. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(1):21-31.
 37. **Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L**: *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* stored at ambient temperature are effective in the treatment of acute diarrhoea. *Ann Trop Paediatr* 2010;30:299-304.

38. **Li Z, Zhu G, Li C, Lai H, Liu X et al.**: Which probiotic is the most effective for treating acute diarrhea in children? A bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2021;13(12):4319.
39. **Altcheh J, Carosella MV, Ceballos A, D'Andrea U, Jofre SM et al.**: Randomized, direct comparison study of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus multi-strained *Bacillus clausii* probiotics for the treatment of pediatric acute gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(36):e30500.
40. **Salminen S, Collado MC, Endo A et al.**: The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(11):687-701.
41. **Liévin LMV**: A gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agent: the heat-treated *Lactobacillus* LB. *Ther Adv Gastroenterol* 2016;9(1):57-75.
42. **Szajewska H, Ruszczyński M, Kolacek S et al.**: Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatr* 2014;103(3):249-255.
43. **Lo Vecchio A, Buccigrossi V, Fedele MC et al.**: Acute infectious diarrhea. *Adv Exp Med Biol* 2019;1125:109-120.
44. **Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A et al.**: *Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Probióticos y probióticos*. World Gastroenterology Organization, 2017.
45. **Collinson S, Deans A, Padua ZA, Gregorio GV, Li C et al.**: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12(12):CD003048.
46. **Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R., Pro-DIA Study Group**: Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multi-center, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(Suppl 1):S35-S41.

Probióticos en diarrea asociada a antibióticos

Fernando Alonso Medina Monroy, María Fernanda Medina Escobar

En los últimos años las técnicas ómicas han logrado evidenciar una intrínseca asociación entre la microbiota intestinal y el estado de salud de las personas. Dicha relación se hace más evidente en los primeros 1 000 días de la vida, etapa en la cual las bacterias colonizan el organismo, creando una impronta de bacterias beneficiosas y con ello una relación de simbiosis de tipo comensal y mutualismo; otros periodos importantes corresponden a la gestación y la ancianidad, dado que en estas etapas es indispensable tener una microbiota sana, abundantemente diversa y rica en géneros, especies y cepas.

Con mayor frecuencia la disbiosis sucede en el tracto digestivo; sin embargo, puede ocurrir en cualquier organismo que corresponda al hábitat natural de las bacterias, como ocurre en los pulmones, la piel y la vagina, entre otros.

La disbiosis puede ser la respuesta a múltiples factores relacionados con una dieta inadecuada y una vida desequilibrada, con predominio de estrés. Una dieta abundante en proteína y poca fibra, el uso indiscriminado de antibióticos, el exceso de estrés durante el día y una semana sin pausas para recargar la energía vital hacen que la cronicidad de estos factores sea el detonante del inicio de patologías, como síndrome metabólico, obesidad, gastritis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, alergias, enfermedad de hígado graso no alcohólica, diarrea aguda o crónica e inclusive depresión y ansiedad, generadas por un escaso cuidado de la salud, generando su deterioro.

El uso persistente de antibióticos produce alteraciones en la microbiota autóctona intestinal, como disminución de las bacterias que benefician el balance de la microbiota intestinal, como las bifidobacterias y los lactobacilos, alterando los

sistemas inmunitario, fisiológico, hormonal y metabólico. Ante esta situación se ha explorado la posibilidad de utilizar los probióticos, los prebióticos y los sinbióticos, con el fin de mitigar el impacto de los antibióticos en la microbiota intestinal.

Hace varios años se comprobó que el uso de antibióticos causa el despeñe entérico, el cual se presenta de dos maneras; la más agresiva corresponde a la diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CD), que constituye de 20 a 30% de los casos, con una evolución y consecuencias de mayor trascendencia clínica.

La segunda presentación es la diarrea simple asociada a antibióticos, caracterizada por la presencia de diarrea de leve a moderada; los síntomas suelen depender de la dosis usada del antibiótico y el tipo de fármaco empleado. Su curso es benigno, cediendo a medida que se retira el medicamento; algunas bacterias han sido relacionadas como la causa, como *Clostridioides perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, especies de *Cándida* y *Salmonella*.

La frecuencia de los síntomas clínicos de la diarrea asociada a antibióticos (DAA) durante la edad pediátrica oscila entre 6 y 29%.

En un estudio realizado con una población de 650 niños no hospitalizados y tratados con antibióticos en procesos infecciosos se encontró una frecuencia de 18%, la cual fue mayor en los menores de dos años de edad y se presentó en 11% durante los primeros siete días de administrado el antibiótico; el más relacionado con la diarrea es la amoxicilina-ácido clavulánico (23%); otros antibióticos que causan la DAA son las cefalosporinas, la clindamicina, la ampicilina y las fluoroquinolonas.

La conjunción de inmunosupresión y el uso de terapia antibiótica podría alterar la microbiota intestinal, creando condiciones favorables para la adquisición o la proliferación de *Clostridioides difficile*, o ambas.

Las esporas de *Clostridioides difficile* transmitidas por mecanismo fecal-oral, son resistentes a la acidez gástrica; germinan en su forma vegetativa en el intestino delgado y avanzan después al intestino grueso. Luego de colonizar el colon, *Clostridioides difficile* libera dos exotoxinas proteicas (TcdA y B) que causan un proceso inflamatorio de la mucosa en los sujetos más susceptibles, a través de la inactivación de Rho GTPasa-7 y manifestándose en la pérdida de la función de la barrera intestinal.

Ambas exotoxinas elevan la permeabilidad vascular y la hemorragia, pero sólo la toxina A produce acumulación de líquidos y de células inflamatorias (macrófagos, mastocitos, linfocitos, neutrófilos, mediadores como las prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas y óxido nítrico), factores que activan la respuesta inflamatoria en la colitis pseudomembranosa.

La toxina B es considerada 1 000 veces más potente que la toxina A, ya que causa alteraciones morfológicas y electrofisiológicas de la mucosa del colon; sin embargo, es una toxina citotónica que no afecta gravemente el colon.

Los hallazgos histopatológicos de la colitis pseudomembranosa causada por *Clostridioides difficile* se pueden dividir en tres tipos de lesiones: tipo I o temprana, que presenta necrosis epitelial en parches, con un exudado de fibrina y neutrófilos en la luz del colon. La de tipo II tiene la presencia de un mayor exudado, semejante a un volcán con una ulceración epitelial, y la mucosa circundante es normal. La lesión tipo III se caracteriza por necrosis epitelial difusa y ulceraciones.

En múltiples revisiones se ha comprobado que la disbiosis se inicia durante las primeras 24 h después de la ingestión del antibiótico y hasta seis semanas después de finalizarlo; los nuevos microorganismos recolonizan lentamente el intestino de manera similar a las cepas originales, creando un nuevo equilibrio, aunque a menudo permanece incompleto.

Se realizó un estudio en un hombre de 68 años de edad que ingresó en el departamento de medicina interna del Hospital Universitario de Kiel (Alemania). La antibioticoterapia se inició por vía intravenosa con la combinación de ampicilina-sulbactam y cefazolina (dosis única) el día del ingreso y continuó sólo con cefazolina intravenosa durante los siguientes 14 días.

Las muestras fecales se recolectaron el día del ingreso, antes del tratamiento con antibióticos (día 0). Se recolectaron nuevamente los días 6, 11 y 14 durante el manejo médico. La última muestra fue tomada 40 días después de la terapia antibiótica. Se recogieron heces frescas y se congelaron inmediatamente a -80 °C hasta su futuro procesamiento. El estudio hace referencia al deterioro de la biodiversidad de la microbiota intestinal después de 11 días de manejo antibiótico. El reporte de la microbiota intestinal de las heces en los días recogidos fue el siguiente:

- Día 6: reducción temprana de las bacterias gramnegativas.
- Día 11: colapso general de la diversidad y la colonización por parte de bacterias resistentes.
- Día 14: hay un recrecimiento de bacterias grampositivas.
- Día 40: restauración de la microbiota original, similar a la que el paciente tenía al inicio del tratamiento.

Las consecuencias observadas incluyen disminución de la capacidad de producción de proteínas, de la asimilación del hierro y de la producción de moléculas esenciales para el organismo.

Muchas de las bacterias que se encontraban antes del estudio no aparecieron después de los 40 días de control.

El organismo tiene varios mecanismos de defensa ante el ataque de una bacteria, de modo que trata de reducir la carga bacteriana mediante el aumento de la motilidad, con disminución de la función carburante para las bacterias restantes

y del oxígeno, y aumento del pH intracolónico, logrando reducir la centésima parte del número de bacterias patógenas en los tejidos.

Otro estudio tenía el objetivo de evaluar la eficacia de los probióticos sin distinción de las cepas o la dosis especificada; con el fin de prevenir la diarrea asociada a antibióticos en los niños y verificar la presencia de eventos adversos se incluyeron seis estudios con un total de 707 pacientes, los cuales mostraron un beneficio significativo del uso de probióticos sobre el placebo (riesgo relativo 0.43; intervalo de confianza [IC] 95% de 0.25 a 0.75; $I^2 = 70.1\%$).

Se reportaron cepas con *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus sporogenes* y *Saccharomyces boulardii* con 5 a 40×10^9 unidades formadoras de colonias [UFC] diarias que aportaron pruebas sólidas para los efectos preventivos de los probióticos en la diarrea asociada al uso de antibióticos (riesgo relativo 0.36; IC 95% de 0.25 a 0.53; $I^2 = 3.5\%$).

Un metaanálisis incluyó 16 estudios con un total de 3 432 participantes que cumplían con los criterios de inclusión, con cepas como *Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces* spp. o *Streptococcus* spp. en presentaciones solos o combinados. Nueve estudios se llevaron a cabo con una sola cepa, cuatro con dos cepas, uno con tres cepas probióticas, otro con multicepas que incluyó 10 diferentes probióticos y uno más con dos brazos probióticos que usaron tres y dos cepas.

La incidencia de DAA en el grupo de probióticos fue de 9%, en comparación con 18% en el grupo de control en 2 874 participantes (IC 95% de 0.38 a 0.72; $I^2 = 56\%$). Se logró concluir que una dosis alta ($\geq 5\,000$ millones de UFC/día) es más eficaz que la dosis baja de probiótico ($< 5\,000$ millones de UFC/día), con un valor de P de interacción de 0.010. La incidencia de la DAA en el grupo de probióticos fue de 8%, en comparación con 22% en el grupo de control; ninguno de los 11 ensayos que colectaron 1 583 pacientes informó eventos adversos.

Se puede concluir que a pesar de la heterogeneidad de la cepa, la dosis y la duración de los probióticos se crea un efecto protector útil para la prevención de DAA.

En las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología para el uso de los probióticos y los prebióticos, publicadas en febrero de 2017, se argumenta que para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos los probióticos tienen fuertes evidencias de eficacia tanto en los adultos como en los niños.

En pediatría se ha encontrado que *Lactobacillus* GG de 1 a 2×10^{10} UFC y *Saccharomyces boulardii* en dosis de 250 a 500 mg son efectivos en el manejo de la DAA, según el Grupo de Trabajo sobre Probióticos de la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, pero en los adultos el espectro se amplía. En la prevención de la diarrea asociada a *Clostridioides difficile* se encontró que *Lactobacillus acidophilus* CL1285 y *Lactobacillus casei* LBC80R 5×10^{10} UFC/día y de 4 a 10×10^{10} UFC/día, *Saccharomyces boulardii*

CNCMI-745 de 5×10^9 UFC/cápsula o 250 mg dos veces a los tres días, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 más *Lactobacillus acidophilus* NCFM 10^9 UFC una vez/día, *Lactobacillus acidophilus* más *Bifidobacterium bifidum* 2×10^{10} UFC una vez/día podrían reducir el recuento fecal de *Clostridioides difficile*. En el tratamiento de la DAA sin asociarse a *Clostridioides difficile* son efectivos *Lactobacillus acidophilus* CL1285 y *Lactobacillus casei* (Bio-K+ CL1285) = 10^{10} UFC/día / 10^{10} UFC/cápsula dos veces al día, *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745 5×10^9 UFC/cápsula o 250 mg dos veces al día, y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

El uso indiscriminado de antibióticos, una dieta inadecuada y un estilo de vida con predominio de estrés son factores que, sin duda, generan disbiosis. El objetivo es resaltar lo que el uso crónico o recurrente sin requerimientos clínicos de antibióticos produce en el tracto gastrointestinal. No sólo existe una evidente disminución de las bacterias encargadas de mantener el equilibrio de la microbiota intestinal (bifidobacterias y lactobacilos), sino que se altera la capacidad de producir proteínas y disminuye la asimilación del hierro. Pasan hasta seis semanas tras finalizar la antibioticoterapia para que las cepas similares a las originales colonicen el intestino, creando un nuevo equilibrio, aunque incompleto en cuanto a la cantidad de bacterias.

REFERENCIAS

1. **Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C, Williams S, Stanley D et al.**: Una revisión de la suplementación con probióticos en adultos sanos: ¿útil o exagerada? *Rev Eur Nutr Clin* 2019;73:24-37.
2. **Irwin C, Khalesi S, Cox AJ, Grant G, Davey AK et al.**: Efecto de la suplementación con prebióticos/probióticos durante 8 semanas sobre el metabolismo del alcohol y los biomarcadores sanguíneos de adultos sanos: un estudio piloto. *Rev Eur Nutr Clin* 2018;57:1523-1534.
3. **Johnstone BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH**: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database System Rev* 2011; 11:CD004827.
4. **Rohde CL, Bartolini V, Jones N**: The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract* 2009;24:33-40.
5. **Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P et al.**: Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:22-26.
6. **Alam S, Mushtaq M**: Antibiotic-associated diarrhea in children. *Indian Pediatr* 2009;46: 491-496.
7. **Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al.**: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-455.

8. **Carvajal S:** Diarrea asociada a antibióticos. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. *Soc Chi Gastroenterol* 2013;217-222.
9. **Pérez CAE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A:** Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 2013;62(11):1591-1601.
10. **Johnston BC, Supina AL, Vohra S:** Probióticos para la diarrea asociada a antibióticos pediátricos: un metaanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo. *CMAJ* 2006; 175(4):377-383
11. **Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC:** *Probióticos para la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos en niños.* Cochrane.
12. *Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos.* 2017.
13. **Szajewska H, Kolodziej M:** Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42 (7):793-801.

Probióticos en esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica

Liz Toapanta Yanchapaxi, Ignacio García Juárez

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y durante los últimos años ha existido un cambio en las tendencias de su etiología.¹ En México, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía, la cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado representan la quinta causa de muerte en la población general desde 2000 hasta 2013 (6.3% del total en 2000, 5.5% en 2010 y 5.5% en 2013).² Se estima que la prevalencia global de enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) es de 20 a 30%.^{3,4} y en pacientes de descendencia mexicana, la prevalencia de EHGNA puede ser hasta de 33%.^{5,6}

La obesidad es el principal factor de riesgo para EHGNA. Al momento se conoce que 80% de pacientes con EHGNA tienen sobrepeso u obesidad, 72% tienen dislipidemia y hasta 44% han recibido el diagnóstico de diabetes mellitus (DM) tipo 2.⁷ Se considera que aquellos con una edad mayor de 45 años y con diagnóstico de DM tipo 2 tienen riesgo de fibrosis avanzada y mayor riesgo de desenlaces hepáticos.⁷ La EHGNA es una enfermedad que tiene diferentes grados de progresión y diferentes manifestaciones clínicas, y su diversidad refleja el impacto del ambiente, el microbioma, el metabolismo, comorbilidades y los factores genéticos de riesgo.^{7,8} Hoy en día la EHGNA es una de las principales indicaciones para trasplantes en EUA;^{9,10} sin embargo, aún no se cuenta con un manejo farmacológico específico aprobado por los organismos regulatorios para su manejo, por lo que se han estudiado diferentes alternativas.

PROBIÓTICOS EN ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA: LECCIONES APRENDIDAS

Se han descrito una multitud de procesos en el desarrollo de EHGNA, y se considera que tiene una “teoría de múltiples lesiones”.^{4,11} Se considera que la microbiota intestinal puede cambiar el consumo de calorías de la dieta, modular el depósito de grasa, regular la permeabilidad intestinal a la liberación de productos bacterianos^{11,12} (cuando existe una alteración en la composición de la microbiota, ésta puede resultar en una mayor producción de citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), lipopolisacáridos y DNA CpG no metilado,^{4,13} que finalmente pueden contribuir a un incremento en la permeabilidad intestinal y producir translocación de los mediadores inflamatorios a la circulación),⁴ modular el metabolismo de colina y lípidos, regular los ácidos biliares e incluso producir alcohol endógeno.¹³ Se ha descrito en algunos pacientes obesos, una abundancia de *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Pediococcus pentosaceus*, *Bifidobacterium lactis* y *Bifidobacterium breve*.⁴ En el caso de EHGNA y carcinoma hepatocelular se ha observado incremento de *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* y disminución de *Oscillospiraceae* y *Erysipelotrichaceae*.¹² Dado lo anterior, en los últimos años, el uso de probióticos ha ganado especial atención.

Los probióticos son microorganismos viables que ejercen efectos beneficiosos cuando se consumen en cantidades suficientes, y se considera que su consumo puede ayudar a normalizar la composición de la microbiota intestinal en pacientes con EHGNA, con lo que se puede mejorar la función de barrera y a su vez la producción de mecanismos inflamatorios.^{4,12,14} Se pueden administrar tanto en tabletas como en sobres o incluso en bases como yogurt. Entre los más conocidos se encuentran *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que han sido catalogados como convencionales y que han reportado cambios en los niveles de aminotransferasas,¹⁵ perfil de lípidos, TNF- α e incluso la insulinoresistencia (IR) en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH),¹² e incluso se ha reportado disminución de niveles células T - CD4 y CD8 con reportes de mejoría de fibrosis,¹² y con el uso de VSL#3 en EHGNA se ha observado disminución de la relación de AST/ALT y mejoría de IR;¹² sin embargo, este tratamiento no puede mejorar todas las alteraciones bioquímicas, sino que puede atenuarlas. En cuando a los marcadores de inflamación como TNF- α , IL-1 β o IL-6, también se ha reportado mejoría,^{4,12} y ya se han reportado los efectos de los probióticos de nueva generación como *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium hallii*, *Propionibacterium*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* y géneros pertenecientes a *clusters* de *Clostridia* IV, XIVa y XVIII^{4,14}. Incluso se ha considerado el uso de *Roseburia* spp. en la reducción de esteatosis hepática y

de inflamación al restaurar el medio ambiente de la microbiota. En el caso de *Akkermansia muciniphila*, ésta se ha asociado a efectos metabólicos beneficiosos en reducción de obesidad o de desórdenes metabólicos.

Cuando se analizan los datos de estudios preclínicos, el uso de los probióticos se ha realizado con efectos de prevención de EHGNA, con algunos estudios en tratamiento;^{16,17} sin embargo, en los ensayos clínicos en humanos se busca efectos terapéuticos.

En las diferentes mezclas de cepas (se usan desde dos hasta ocho tipos diferentes), con dosis de 5×10^8 unidades formadoras de colonias (UFC)/día a 22.5×10^{10} UFC/día y en tiempos de ocho semanas a 12 meses, se han reportado disminución del contenido hepático lipídico, reducción del grado de esteatosis e incluso mejoría en los niveles de transaminasas;^{4,18-27} sin embargo, también hay estudios en los que los probióticos no mostraron mejoría en marcadores de lesión hepática o incluso cambios en el índice de masa corporal^{11,28} (cuadro 25-1).

LIMITACIONES, PRECAUCIONES Y ALTERNATIVAS AL USO DE LOS PROBIÓTICOS

Cuando se revisan los datos se debe tomar en consideración que muchos de los ensayos incluyen una segunda intervención como manejo dietético y/o actividad física, y hasta el momento no es posible investigar los mecanismos por los cuales se podrían producir los efectos hepatoprotectores; asimismo, se debe recordar que se están administrando microorganismos vivos/viables a sujetos vulnerables, que podrían producir una sobreestimulación del sistema inmunitario o un riesgo de infección sistémica (reportes de casos de fungemia),¹⁴ por lo que se ha propuesto el uso de parabióticos o posbióticos.⁴

Incluso se debe recordar que, dada su formulación en ampollas, se pueden producir errores en su administración, y se deben tomar en consideración otras variables que pueden influir en este tipo de tratamientos, como edad, sexo, raza, localización geográfica, dieta y estilo de vida.¹²

En el caso de los parabióticos, son conocidos como probióticos fantasma (ya que se obtienen por la inactivación de los probióticos por tratamiento térmico), y su efectividad depende de los compuestos que se obtienen de las células inactivadas; sin embargo, algunos de estos estudios aún reportan beneficios en ratones (el caso de *Streptococcus thermophilus* MNZLW-002, que previno la ganancia de peso, resistencia a la insulina y dislipidemia).⁴

Los posbióticos, por otro lado, son productos bacterianos no viables y componentes celulares con potencial bioactivo, e incluyen ciertas vitaminas (A, K), ácidos biliares, poliaminas, aminoácidos o componentes de la pared celular como el ácido teicoico.⁴

Cuadro 25-1. Estudios que reportan efectos de diferentes probióticos

Autor	Población	Intervención	Dosis y tiempo	Comparativo	Desenlace
Wong <i>et al.</i> ²⁹	16 (7/9 controles)	Simbiótico 10 ⁸ CFU <i>L. plantarum</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>B. bifidum</i> + FOS	13 g (BID), 6 meses	Dieta (90 min/sem) y ejercicio	Sin cambio significativo en diversidad bacteriana luego de tratamiento
Manzhali <i>et al.</i> ³⁰	75 (38/37 controles)	Simbiótico 10 ⁸ UFC <i>L. casei</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>B. longum</i> + <i>S. thermophilus</i> + FOS	1 cápsula/día, 3 meses	Dieta y ejercicio	Reducción de ALT. Disminución de rigidez hepática, IMC, colesterol sérico. Incremento en abundancia bacteriana hacia el rango de normal (<i>vs.</i> individuo sano)
Bomhof <i>et al.</i> ²⁰	14 (8/6 controles)	Oligofruetosa	8 g/día 12 sem seguido de 16 g/día 24 sem	Maltodextrina 8 g/día x 12 semanas, 16 g/día x 24 semanas	Mejoría de esteatosis en puntuación NAS global (biopsia). Incremento de <i>Bifidobacterium</i> sp. y reducción de <i>Clostridium cluster</i>
Scorletti <i>et al.</i> ²⁸	89 (45/44 controles)	Simbiótico 10 ⁸ UFC <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 + FOS	1 cápsula + 4 g (BID), 12 meses.	Maltodextrina 4 g (c/12h)	Sin diferencia en reducción de grasa hepática entre los grupos. Incremento de <i>Bifidobacterium</i>
Aller <i>et al.</i> ¹⁹	28 (14/14)	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	1 tableta de 500 millones de <i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> , 3 meses	Placebo	Mejoría en transaminasas y GGT. Parámetros antropométricos y factor de riesgo cardiovascular sin cambio
Vajro <i>et al.</i> ^{26*}	20 (10/10)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	12 billones UFC/día, 8 semanas	Placebo	Disminución de ALT y anticuerpos anti-peptidoglicano-polisacáridos. IMC, grasa visceral, TNF- α , parámetros de brillo hepático en ultrasonido, sin cambio luego de tratamiento
Ebrahimi <i>et al.</i> ³¹	55 (29/26)	<i>Chlorella vulgaris</i>	400 mg/día vitamina E + 300 mg tabletas de <i>Chlorella vulgaris</i> , 8 sem	Placebo (400 mg/día vitamina E + 4 días vitamina E + 4 placebo)	Disminución de peso, glucemia en ayunas y fosfatasa alcalina. Disminución de perfil lipídico
Alisi <i>et al.</i> ^{18*}	44 (22/22)	VSL#3	2 sobres/día (un sobre contiene 450 billones de bacteria), 4 meses	Placebo	Disminución de IMC, incremento de GLP-1 y aGLP-1, triglicéridos, HOMA y ALT sin cambios luego de tratamiento

Cuadro 25-1 (continuación). Estudios que reportan efectos de diferentes probióticos

Autor	Población	Intervención	Dosis y tiempo	Comparativo	Desenlace
Famouri et al. ^{23*}	64 (32/32)	Cápsula probiótica (<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCCB3208, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSMZ 32269, <i>Bifidobacterium bifidum</i> ATCC SD6576, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> DSMZ 21690)	12 semanas	Placebo	Disminución de ALT, AST, TC, TG, circunferencia de cintura. No cambio en peso o IMC 53.1% con ultrasonido hepático normal al terminar el estudio
Rodrigo et al. ^{32*}	84 (43/41)	Dieta + actividad física + probiótico (Bio-Kult 14 cepas -cápsula probiótico)	2 cápsulas/día (> 12), 6 meses	Placebo	Reducción en IMC, AST, ALT, FA en el grupo de placebo
Mofidi et al. ³³	42 (21/21)	Simbiótico (<i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. bulgaricus</i>) y fructooligosacárido)	1 cápsula BID con 200 millones de bacterias 125 mg de fructooligosacáridos, 28 sem	Placebo (maltodextrina)	Disminución de glucosa en ayunas, mayoría de marcadores de inflamación. Reducción en esteatosis y fibrosis
Ekhlasi et al. ²²	30 (15/15)	<i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. bulgaricus</i> φ FOS	400 UI α-tocoferol, 2 x 10 ⁸ UFC/g simbiótico, 8 semanas	Placebo	Disminución presión arterial sistólica, disminución de malonaldehído sérico, TNF-α y enzimas hepáticas (ALT, AST)
Javadi et al. ²⁴	39 (20/19)	Cápsula probiótico (BL y LA: 2*10 ⁷ UFC/día)	Cápsulas de 250 mg BID, 3 meses	Placebo (grasa y leche libre de lactosa)	Disminución de HDL, LDL. No reducir en TC, glucosa, niveles de insulina, HOMA
Duseja et al. ³⁴	30 (17/13)	Probiótico (675 billones de bacterias/día: 112.5 billones vivos, bacterias liofilizadas, ácido láctico y bifidobacteria, <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 24733, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 24730, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24735 y <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736, <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM 24737, <i>Bifidobacterium breve</i> DSM 24732, <i>Streptococcus thermophilus</i>)	2 cápsulas cada 8 h, 1 año	Placebo + dieta y ejercicio	Mejoría de histología de hígado, ALT y citocinas
Nabavi et al. ²⁵	72 (36/36)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 g/día yogurt, 8 sem	Yogurt convencional	Disminución de ALT, AST, TC, HDL

*Estudios en niños. UFC: unidades formadoras de colonias; FOS: fructooligosacárido; BID: dos veces por día; ALT: alanino aminotransferasa; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; IMC: índice de masa corporal; AST: aspartato aminotransferasa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TC: colesterol total; TG: triglicéridos. Modificado de: Souza et al.,²⁷, Yang et al.,¹¹ Sabirin et al.,³⁵ Musazadeh et al.¹⁵

En los ensayos preclínicos se ha demostrado que pueden reducir la disfunción metabólica inducida por dieta en ratones.

CONCLUSIONES

La EHGNA requiere diferentes enfoques para su manejo; en este escenario, los probióticos se muestran como una alternativa viable a considerar; sin embargo, debido a los diferentes componentes incluidos en los ensayos, las diferentes concentraciones utilizadas y el uso de otras terapias en conjunto a su uso, se debe tomar con precaución el uso de los mismos y se deberá elegir adecuadamente al paciente.

REFERENCIAS

1. **González CA, Olivas MA, Ruiz MJ, Servín RM, Kauffman OE et al.:** Cirrhosis etiology trends in developing countries: transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health-Americas* 2022;7.
2. **Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D et al.:** Trends in the burden of nonalcoholic fatty liver disease in a United States cohort of veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:301-308.e1-2.
3. **Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L et al.:** Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;15:11-20.
4. **Arellano GL, Portillo MP, Martínez JA, Milton LI:** Usefulness of probiotics in the management of NAFLD: evidence and involved mechanisms of action from preclinical and human models. *IJMS* 2022;23:3167.
5. **Moreno del Castillo MC, Sánchez RA, Hernández B, Abad JJ, Aguirre VJ et al.:** Importance of evaluating cardiovascular risk and hepatic fibrosis in patients with newly diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
6. **Byrne CD, Targher G:** NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62:S47-S64.
7. **Diehl AM, Day C:** Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-2072.
8. **Buckley AJ, Thomas EL, Lessan N, Trovato FM, Trovato GM et al.:** Non-alcoholic fatty liver disease: relationship with cardiovascular risk markers and clinical endpoints. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;144:144-152.
9. **Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L et al.:** Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;15:11-20.
10. **Alkhoury N, Poordad F, Lawitz E:** Management of nonalcoholic fatty liver disease: lessons learned from type 2 diabetes. *Hepatology Commun* 2018;2:778-785.
11. **Yang R, Shang J, Zhou Y, Liu W, Tian Y et al.:** Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*

- 2021;15:1401-1409.
12. **Zhang Q, Xing W, Wang Q, Tang Z, Wang Y et al.:** Gut microbiota-mitochondrial inter-talk in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Nutr* 2022;9:934113.
 13. **Fang J, Yu CH, Li XJ, Yao JM, Fang ZY et al.:** Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:997018.
 14. **Singh RP, Shadan A, Ma Y:** Biotechnological applications of probiotics: a multifarious weapon to disease and metabolic abnormality. *Probiotics Antimicro Prot* 2022.
 15. **Musazadeh V, Roshanravan N, Dehghan P, Ahrabi SS:** Effect of probiotics on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella of systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2022;9:844242.
 16. **Wang L, Jiao T, Yu Q, Wang J, Wang L et al.:** *Bifidobacterium bifidum* shows more diversified ways of relieving non-alcoholic fatty liver compared with *Bifidobacterium adolescentis*. *Biomedicines* 2021;10:84.
 17. **Wang J, Hao Y, Jin X, Li X, Liu Y et al.:** Health effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver in the life cycle based on data analysis. *Comput Mathemat Methods Med* 2022;2022: 1-6.
 18. **Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E et al.:** Randomized clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1276-1285.
 19. **Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, González SM et al.:** Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double-blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1090-1095.
 20. **Bomhof MR, Parnell JA, Ramay HR, Crotty P, Rioux KP et al.:** Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial. *Eur J Nutr* 2019; 58:1735-1745.
 21. **Burakova I, Smirnova Y, Gryaznova M, Syromyatnikov M, Chizhkov P et al.:** The effect of short-term consumption of lactic acid bacteria on the gut microbiota in obese people. *Nutrients* 2022;14:3384.
 22. **Ekhlesi G, Zarrati M, Agah S, Hosseini AF, Hosseini S et al.:** Effects of symbiotic and vitamin E supplementation on blood pressure, nitric oxide and inflammatory factors in non-alcoholic fatty liver disease. *EXCLI J* 2017;16:278-290.
 23. **Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R:** Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:413-417.
 24. **Javadi L, Ghavami M, Khoshbaten M, Safaiyan A, Barzegari A et al.:** *The potential role of probiotics or/and prebiotic on serum lipid profile and insulin resistance in alcoholic fatty liver disease: a double blind randomized clinical trial.* 2017;4:8.
 25. **Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni RA, Asghari JM:** Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci* 2014;97:7386-7393.
 26. **Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF et al.:** Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:740-743.
 27. **Souza CA de, Rocha R, Costa PR de F, Almeida NS, Cotrim HP:** Probiotic, prebiotic or symbiotic supplementation impacts on intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Arq Gastroenterol* 2022;59:123-128.
 28. **Scorletti E, Afolabi PR, Miles EA, Smith DE, Almeahadi A et al.:** Synbiotics alter fecal

- microbiomes, but not liver fat or fibrosis, in a randomized trial of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1597–1610.e7.
29. **Wong VWS, Tse CH, Lam TTY, Wong GLH, Chim AML et al.:** Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis—a longitudinal study. *PLoS One* 2013;8:e62885.
 30. **Manzhali E, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T, Stremmel W:** Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: A pilot trial. *J Dig Dis* 2017;18:698–703.
 31. **Ebrahimi MM, Aliashrafi S, Javadzadeh Y, Asghari JM:** The effect of *Chlorella vulgaris* supplementation on liver enzymes, serum glucose and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Health Promot Perspect* 2014;4:107–115.
 32. **Rodrigo T, Dulani S, Nimali SS, De Silva AP, Fernando J et al.:** Effects of probiotics combined with dietary and lifestyle modification on clinical, biochemical, and radiological parameters in obese children with nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: a randomized clinical trial. *Clin Exp Pediatr* 2022;65:304–311.
 33. **Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, Nourinayer B, Merat S et al.:** Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br J Nutr* 2017;117:662–668.
 34. **Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Shalimar et al.:** High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomized, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol* 2019;6:e000315.
 35. **Sabirin F, Lim SM, Neoh CF, Ramasamy K:** Hepatoprotection of probiotics against non-alcoholic fatty liver disease *in vivo*: a systematic review. *Front Nutr* 2022;9:844374.

Sección IV

**Trasplante de microbiota
fecal en trastornos
gastrointestinales y
futuro de la
microbiomaterapia**

Trasplante de microbiota fecal en la infección por *Clostridioides difficile*

Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Alberto Adrián Solís Ortega

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es la causa más frecuente de diarrea aguda en el paciente hospitalizado. Su incidencia y gravedad van en aumento, y se asocia a una morbilidad significativa.¹ Se debe al uso indiscriminado de antibióticos y a la emergencia de la cepa hipervirulenta NAP1/B1/ribotipo 027, que es la más resistente a los antibióticos y la más toxigénica.² En el pasado afectaba predominantemente al paciente hospitalizado, pero ahora la ICD es frecuente en el paciente ambulatorio.³

Clostridioides difficile es un bacilo grampositivo anaerobio que se puede encontrar en forma de esporas fuera del colon (forma intrínsecamente resistente a antibióticos y a desinfectantes, como el alcohol) o en forma vegetativa dentro del colon (forma productora de toxinas). Se transmite por vía fecal-oral, siendo la disrupción de la microbiota normal un prerrequisito para el desarrollo de infección.⁴ Produce colitis pseudomembranosa mediada por la liberación de exotoxina A (enterotoxina), que produce diarrea mediante el aumento de la permeabilidad intestinal y la secreción de agua y electrolitos, y la exotoxina B (citotoxina), que produce inflamación grave de la mucosa intestinal.⁵ Adicionalmente, el ribotipo 027 produce toxina binaria, que incrementa la adherencia al epitelio intestinal, contribuyendo a la falta de respuesta al tratamiento y a la recurrencia.⁶

El dato clínico pivote es la presencia de diarrea (≥ 3 evacuaciones líquidas al día) sin moco o sangre, asociada a una respuesta inflamatoria de grado variable,

Cuadro 26-1. Clasificación y tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile* de acuerdo con la gravedad^{8,9}

Definición clínica	Criterios diagnósticos	Tratamiento recomendado ^Δ
No grave	Leu \leq 15 000 cél/mL y Cr < 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina oral 125 mg c/6 h x 10 días • Fidaxomicina 200 mg c/12 h x 10 días^ε • Metronidazol 500 mg c/8 h x 10 a 14 días
Grave	Leu > 15 000 cél/mL o Cr > 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Mismo tratamiento que en la no grave, excluyendo metronidazol • Refractariedad: tratamiento de primera línea + TMF
Fulminante	Estado de choque, íleo o megacolon tóxico	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina oral 500 mg c/6 h + metronidazol 500 mg IV c/8 h \pm vancomicina en enema 500 mg c/6 h en caso de íleo • Refractariedad: tratamiento de primera línea + TMF • Quirúrgico ante perforación o fulminante con falla del TMF: colectomía subtotal + ileostomía terminal o ileostomía en asa y lavados anterógrados con vancomicina
Primera recurrencia	Dentro de las ocho semanas después del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Fidaxomicina 200 mg c/12 h x 10 días^ε • Pulsos de vancomicina[^] • Bezlotoxumab 10 mg/kg dosis única IV junto con tratamiento antibiótico estándar^ε
Segunda recurrencia y subsiguientes		<ul style="list-style-type: none"> • TMF

^Δ Tratamiento para todo paciente con infección por *Clostridioides difficile* (ICD): suspensión de antibiótico responsable (de ser posible), aislamiento y medidas de contacto, lavado de manos con agua y jabón, hidratación parenteral, evitación de antidiarreicos y opioides. [^] Pulsos de vancomicina: 125 mg por vía oral c/6 h durante 10 días, seguidos de 125 mg c/12 h durante una semana, seguidos de 125 mg cada 48 h de dos a ocho semanas. ^ε No disponible en México. Leu: leucocitos; Cr: creatinina; IV: vía intravenosa; TMF: trasplante de microbiota fecal.

en la población de alto riesgo: uso de antibióticos (en el hospital o de forma ambulatoria), más de 65 años de edad, enfermedad inflamatoria intestinal e inmunocompromiso.⁷

La ICD se clasifica en colonización asintomática y enfermedad no grave, grave, fulminante y recurrente. Esta clasificación es útil para señalar el tratamiento más apropiado (cuadro 26-1).^{8,9}

El diagnóstico de ICD se basa en un algoritmo en dos pasos (figura 26-1). El primer paso consiste en la prueba en heces altamente sensible, como inmunoensayo para glutamato deshidrogenasa, enzima que denota la presencia de *Clostridioides difficile* toxigénico y no toxigénico (este último no patogénico). El segundo paso implica una prueba en heces altamente específica para la cepa toxigénica (toxinas A y B), mediante inmunoensayo; si éste es negativo, se realiza PCR para toxina B, que también permite identificar el ribotipo 027.⁹ El ensayo de citotóxi-

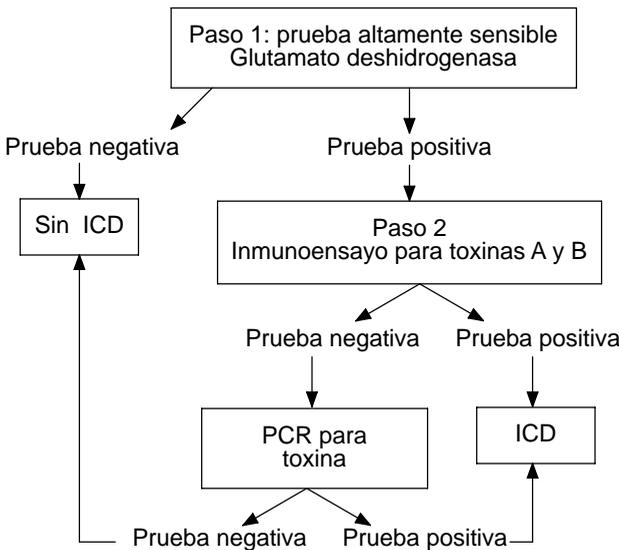


Figura 26-1. Algoritmo para el diagnóstico de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD). PCR: proteína C reactiva.

idad en cultivo celular es la regla de oro; sin embargo, su disponibilidad y demora en la obtención del resultado lo hacen poco práctico.¹⁰

En los pacientes con alta probabilidad preprueba y pruebas en heces negativas o ausencia de evacuaciones (íleo) se opta por la realización de PCR para toxina en hisopado rectal¹¹ o colonoscopia con mínima insuflación y dióxido de carbono, que sugiere ICD en presencia de seudomembranas blancas amarillentas de hasta 2 cm de diámetro sobre una mucosa eritematosa y edematosa (figura 26-2). Las biopsias de la mucosa colónica son útiles para el diagnóstico diferencial de

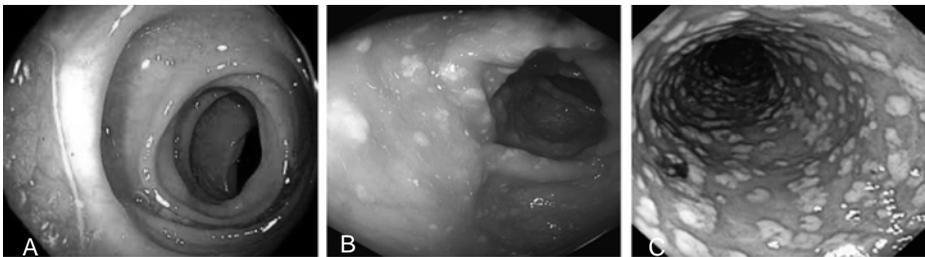


Figura 26-2. Espectro de hallazgos endoscópicos en pacientes con infección por *Clostridioides difficile*. **A.** Colonoscopia normal; **B.** Presencia de seudomembranas en cantidad moderada; **C.** Presencia de seudomembranas en abundante cantidad.

<p>Selección del donante</p> <div style="border: 1px solid gray; background-color: #f0f0f0; padding: 10px; margin-top: 20px;"> <p>Cuestionario válido Para descartar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo para enfermedades infecciosas • Fármacos que alteran la microbiota • Enfermedades que afectan la microbiota <p>BH, química sanguínea y examen de heces para excluir enfermedades transmisibles</p> <p>Evaluación antes de la donación para identificar condiciones que contraindiquen el TMF</p> </div>	<p>1. Pruebas en sangre Citomegalovirus Virus de Epstein-Barr Hepatitis A Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis C Hepatitis E Sífilis VIH-1 y VIH-2 <i>Entamoeba histolytica</i> BH, PCR, VSG Albúmina, creatinina y PFH</p> <p>2. Situaciones específicas Anticuerpos virus T-linfotróficos tipos I y II <i>Strongyloides stercoralis</i></p> <p>3. Pruebas en heces Toxina B por PCR o toxinas A y B mediante técnica de ELISA Coprocultivo <i>Giardia</i>: antígeno no fecal <i>Cryptosporidium</i>: antígeno fecal <i>Cyclospora</i>, <i>Isospora</i>: tinción ácida Huevos y parásitos: <i>Blastocystis hominis</i> <i>Helicobacter pylori</i>: antígeno fecal Norovirus, rotavirus Calprotectina</p>
--	---

Figura 26-3. Tamizaje de donantes candidatos al trasplante de microbiota fecal (TMF). VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; BH: biometría hemática; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; PFH: pruebas de función hepática.

las causas de colitis pseudomembranosa.¹² El tratamiento incluye la suspensión de los antibióticos que indujeron la ICD, la reposición de líquidos y electrolitos, el aislamiento del paciente hospitalizado, el lavado de manos de los médicos, los pacientes y los visitantes, y la limpieza y desinfección del ambiente. La ICD de leve o moderada es tratada con vancomicina en dosis de 125 mg cada seis horas durante 10 días. En la ICD grave la vancomicina se usa en dosis de 250 mg cada seis horas por vía oral combinada con metronidazol intravenoso a razón de 500 mg cada ocho horas por 10 días. La fidaxomicina ha mostrado la misma eficacia, pero una menor tasa de recurrencias. No está disponible en México (figura 26-3).

Los casos fulminantes y la ICD recurrente refractaria al tratamiento con antibióticos son indicaciones de trasplante de microbiota fecal.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

El trasplante de microbiota fecal (TMF) se refiere a la instilación de una suspensión líquida de heces de un donante sano dentro del tracto gastrointestinal del paciente. El objetivo es restablecer una microbiota saludable, recuperando la resis-

tencia a la colonización e infección por *Clostridioides difficile*. Se han descrito rutas de administración en el tubo digestivo alto (cápsula por vía oral, sonda nasogástrica/nasoyeyunal, endoscopia superior o gastrostomía) y el tubo digestivo bajo (enemas de retención, rectosigmoidoscopia y colonoscopia); la instilación mediante colonoscopia en el ciego es la más eficaz.^{14,17} La eficacia del TMF se ha reportado en diversos metaanálisis de ensayos clínicos controlados de hasta 92% en los escenarios de ICD recurrente e ICD refractaria grave o fulminante, con un número necesario a tratar de 3.¹⁴⁻¹⁷ Los resultados han sido similares al emplear muestras fecales de donantes anónimos, provenientes de bancos de heces o donantes conocidos,¹⁶ así como de heces frescas en comparación con heces congeladas.^{17,18} El TMF secuencial incrementa la eficacia, con tasas de respuesta de hasta 100%. Este protocolo está indicado en presencia de colitis pseudomembranosa, administrado mediante colonoscopia en intervalos de tres a cinco días hasta la desaparición de las lesiones.¹⁹⁻²¹

El perfil de seguridad del TMF es bueno, incluso en los pacientes con inmunocompromiso.²² La eficacia y la seguridad de este tratamiento dependen de la rigurosa selección y tamizaje de los donantes. El término “súper donante” hace referencia a las heces que logran una tasa de éxito superior en comparación con las heces de otros donantes; esto se mide como el éxito clínico asociado a la diversidad microbiana en el colon del paciente con ICD en proporciones similares a las del donante.²³ Estos “súper donantes” se han caracterizado por tener una firma microbiana específica; se han reportado consistentemente los *Clostridioides* de los grupos IV y XIVa, que incluyen a géneros de las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, respectivamente, lo que predice respuesta al tratamiento.²⁴⁻²⁶ Asimismo, se ha identificado que el butirato (ácido graso de cadena corta con función inmunomoduladora) proveniente de los géneros de estas familias se asocia a una remisión clínica prolongada.²⁷

Para disminuir los riesgos potenciales del TMF se ha creado un consenso internacional que dicta las directrices a seguir en los bancos de heces, que indica que se debe contar con un microbiólogo, un infectólogo o un gastroenterólogo con experiencia en TMF y un experto en biobanco que garantice el adecuado almacenamiento de las muestras y la realización de un tamizaje en sangre y heces del donante para descartar patologías infectocontagiosas y microorganismos multifarmacorresistentes^{28,29} (cuadro 26-1).

POBLACIONES ESPECIALES

Enfermedad inflamatoria intestinal

Tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa crónica idiopática

existe disbiosis, por lo que representan un grupo de alto riesgo para ICD recurrente.³⁰ Ante una ICD concomitante se debe prescribir tratamiento antibiótico e inmunosupresor ajustado de acuerdo con los aislamientos y la respuesta clínica.⁹ En los estudios de cohorte multicéntricos el TMF ha demostrado ser eficaz en 79 a 91% de los casos para ICD recurrente o refractaria en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.³¹⁻³³

Pacientes con inmunocompromiso

Incluye poblaciones con trasplante de órgano sólido y de células madre hematopoyéticas, enfermedad renal crónica, cirrosis, quimioterapia y pacientes con VIH y $CD4 \leq 50$ cél/mm³.³⁴⁻³⁸ La eficacia varía entre 58 y 86% debido a la heterogeneidad de los pacientes con inmunocompromiso en relación con la causa y la gravedad.^{39,40} No se han reportado complicaciones infecciosas derivadas del TMF.²² La presencia de pseudomembranas puede estar atenuada en esta población, por lo que el alto índice de sospecha es clave para el diagnóstico.⁴¹

CONCLUSIONES

La ICD es la causa más común de diarrea en los pacientes hospitalizados. Su incidencia y su gravedad se han incrementado en la última década. El tratamiento con vancomicina o fidaxomicina es de primera elección en la ICD, con dosis que se ajustan de acuerdo a la gravedad del caso. El TMF es una terapia emergente altamente efectiva y segura en los casos de ICD recurrente o en casos graves o fulminantes refractarios al tratamiento médico.

REFERENCIAS

1. **Banaei N, Anikst V, Schroeder LF:** Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372(24):2368-2369.
2. **Warny M, Pepin J, Fang A et al.:** Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-1084.
3. **Levy DG, Stergachis A, McFarland LV, van Vorst K, Graham DJ et al.:** Antibiotics and *Clostridium difficile* diarrhea in the ambulatory care setting. *Clin Ther* 2000;22(1):91-102.
4. **Khoruts A, Sadowsky MJ:** Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13(9):508-516.
5. **Monaghan TM:** New perspectives in *Clostridium difficile* disease pathogenesis. *Infect Dis Clin N Am* 2015;29(1):1-11.

6. **Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T et al.:** *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000626.
7. **Bagdasarian N, Rao K, Malani PN:** Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA* 2015;313(4):398-408.
8. **Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, González LAJ, Garey KW et al.:** Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):e1029-e1044.
9. **Colleen RK, Fischer M, Allegretti JR et al.:** ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2021;116(6):1124-1147.
10. **Planche T, Wilcox MH:** Diagnostic pitfalls in *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin N Am* 2015;29(1):63-82.
11. **Kundrapu S, Sunkesula VC, Jury LA, Sethi AK, Donskey CJ:** Utility of perirectal swab specimens for diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012;55(11):1527-1530.
12. **Tang DM, Urrunaga NH, von Rosenvinge EC:** Pseudomembranous colitis: not always *Clostridium difficile*. *Cleve Clin J Med* 2016;83(5):361-366.
13. **Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP et al.:** The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018;67(11):1920-1941.
14. **Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A:** Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(8):693-702.
15. **Moayyedi P, Yuan Y, Baharith H, Ford AC:** Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomized controlled trials. *Med J Aust* 2017;207(4):166-172.
16. **Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH:** Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(4):500-508.
17. **Quraishi MN, Widlak M, Bhalal N et al.:** Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(5):479-493.
18. **Ianiro G, Maida M, Burisch J, Simonelli C:** Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J* 2018;6(8):1232-1244.
19. **Fischer M, Sipe BW, Rogers NA et al.:** Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(4):470-476.
20. **Fischer M, Sipe B, Cheng YW et al.:** Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: a promising treatment approach. *Gut Microbes* 2017;8(3):289-302.
21. **Ianiro G, Masucci L, Quaranta G et al.:** Randomized clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(2):152-159.

22. **Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M:** Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109(7):1065-1071
23. **Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR et al.:** Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(9):2182-2190.
24. **Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al.:** Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149(1):102-109.
25. **Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ:** Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149(1):110-118.
26. **Fuentes S, Rossen NG, van der Spek MJ et al.:** Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *ISME J* 2017;11(8):1877-1889.
27. **Kellingray L, Gall GL, Defernez M et al.:** Microbial taxonomic and metabolic alterations during faecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection. *J Infect* 2018;77(2):107-118.
28. **Kassam Z, Dubois N, Ramakrishna B:** Donor screening for fecal microbiota transplantation. *N Engl J Med* 2019;381(21):2070-2072.
29. **Camarota G, Janiro G, Kelly CR:** International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2019;68(12):2111-2121.
30. **Nishino K, Nishida A, Inoue R et al.:** Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018;53(1):95-106.
31. **Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A et al.:** Fecal microbiota transplantation is safe and efficacious for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(10):2402-2409.
32. **Tariq R, Disbrow MB, Dibaise JK et al.:** Efficacy of fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26(9):1415-1420.
33. **Allegretti JR, Kelly CR, Grinspan A:** Outcomes of fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel diseases and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Gastroenterology* 2020;159(5):1982-1984.
34. **Donnelly JP, Wang HE, Locke JE et al.:** Hospital-onset *Clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2015;15(11):2970-2977.
35. **Misch EA, Safdar N:** *Clostridioides difficile* infection in the stem cell transplant and hematologic malignancy population. *Infect Dis Clin N Am* 2019;33(2):447-466.
36. **Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W et al.:** The risks of incident and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in chronic kidney disease and end-stage kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60(10):2913-2922.
37. **Dotson KM, Aitken SL, Sofjan AK, Shah DN, Aparasu RR et al.:** Outcomes associated with *Clostridium difficile* infection in patients with chronic liver disease. *Epidemiol Infect* 2018;146(9):1101-1105.
38. **Haines CF, Moore RD, Bartlett JG et al.:** *Clostridium difficile* in a HIV-infected cohort: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *AIDS* 2013;27(17):2799-2807.
39. **Cheng YW, Phelps E, Ganapini V et al.:** Fecal microbiota transplantation for the treatment

of recurrent and severe *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients: a multicenter experience. *Am J Transplant* 2019;19(2):501-511.

40. **Cheng YW, Alhaffar D, Saha S et al.:** Fecal microbiota transplantation is safe and effective in patients with *Clostridioides difficile* infection and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(8):1627-1634.
41. **Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M et al.:** Absence of pseudomembranes in *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:74-78.

Trasplante de microbiota fecal en el síndrome de intestino irritable

Max Julio Schmulson Wasserman

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción intestino-cerebro que tiene una frecuencia de 4.0% a nivel global.¹ Uno de los mecanismos involucrados en su patología es la disbiosis, que se relaciona con la sensibilidad visceral, las alteraciones de la motilidad, la permeabilidad intestinal elevada y la inflamación de bajo grado.²⁻⁴ Incluso puede tener un impacto en la respuesta del sistema nervioso central a los síntomas periféricos y producir ansiedad y depresión.⁵ Por ello en los últimos años se habla de la alteración del eje microbiota-intestino-cerebro como mecanismo subyacente del SII.⁶ Con base en lo anterior, se ha planteado la posibilidad de modular la microbiota como parte del tratamiento del SII a través del trasplante de microbiota fecal (TMF), prebióticos, probióticos, sinbióticos y antibióticos luminales.⁷ Específicamente el TMF consiste en la transferencia de heces de un donante sano al tracto gastrointestinal de un paciente/receptor que tiene una enfermedad asociada a disbiosis, con el objeto de restablecer o reforzar la microbiota alterada.⁴ El TMF es altamente efectivo en la infección recurrente o grave por *Clostridioides difficile*, en la que la microbiota intestinal está alterada, y una biomasa microbiana saludable es efectiva para curar la enfermedad hasta en 95% de los casos.⁸

El TMF se puede realizar utilizando materia fecal fresca o congelada, ya que parecen tener la misma efectividad, y se puede administrar mediante enemas, colonoscopia, colostomía endoscópica percutánea, sonda nasoduodenal/yeyunal/gástrica, endoscopia alta o cápsulas orales.⁸ Por lo anterior, en este capítulo se

revisan las evidencias a favor y en contra del TMF en el SII, y los factores de efectividad.

REVISIONES SISTEMÁTICAS DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

No está del todo claro si el objetivo terapéutico del TMF en el SII debe ser modificar la microbiota o lograr la mejoría clínica del paciente con SII.⁴ Actualmente existen al menos seis revisiones sistemáticas y metaanálisis que han analizado los estudios clínicos del TMF en el SII.⁹⁻¹⁴ La primera revisión de estudios aleatorizados controlados (ECA) con 2 019 pacientes no encontró mejoría significativa en los síntomas del SII con TMF vs. placebo. Además, las cápsulas orales de placebo fueron mejores que las cápsulas con heces de donantes en dos ensayos agrupados (riesgo relativo [RR] 0.63; intervalo de confianza [IC] 95% de 1.19 a 3.20).⁹ El TMF a través de colonoscopia o sonda nasoyeyunal fue más efectivo que el TMF autólogo administrado por la misma ruta (RR 0.63; IC 95% de 0.43 a 0.93), con una aparente superioridad cuando se administró TMF a través del tracto gastrointestinal inferior.⁹ La segunda revisión sistemática y metaanálisis publicados con base en cuatro ECA con 254 pacientes no encontró diferencias en la mejoría de síntomas globales del SII a las 12 semanas luego del TMF vs. el placebo (RR 0.93; IC 95% de 0.48 a 1.79). Además, el análisis por subgrupos reveló beneficios con el TMF de donante en dosis única administrado por colonoscopia y sonda nasoyeyunal, en comparación con el TMF autólogo como control (RR 1.59; IC 95% de 1.06 a 2.39). Sin embargo, se evidenció la heterogeneidad de los estudios.¹⁰ Los autores del presente capítulo llevaron a cabo un metaanálisis de estudios de un solo brazo (ocho ensayos) y de estudios comparativos (cinco ensayos).¹¹ En los estudios abiertos se encontró una mejoría en 59.5% (IC 95% de 49.1 a 69.3) de los pacientes con SII y TMF. Sin embargo, en los ECA no hubo diferencias clínicas entre el TMF y el grupo control (RR 0.93; IC 95% de 0.50 a 1.75). Tampoco se encontraron diferencias en la gravedad de los síntomas o en la calidad de vida de los pacientes.¹¹

En 2022 se publicaron al menos tres revisiones sistemáticas con metaanálisis. La primera abarcó 19 estudios, y encontró una superioridad del TMF a las cuatro semanas de la intervención (diferencia media [DM] 7.47; IC 95% de 2.05 a 12.89; $p = 0.04$), a las 12 semanas (DM 9.99, IC 95% de 5.78 a 14.19; $p < 0.00001$) y a las 24 semanas (DM 8.49, IC 95% de 0.47 a 16.52; $p = 0.04$), sin diferencias en la mejoría o gravedad de los síntomas. En los estudios de un solo brazo la mejoría fue de 57.8% (de 45.6 a 69.9%) con una reducción de la gravedad de acuerdo

con el cuestionario de gravedad del síndrome de intestino irritable (IBS-SSS: *irritable bowel syndrome severity scoring system*) (DM -74; IC 95% de 101.7 a 46.3) y mejoría en la calidad de vida.¹² Otra revisión sistemática con metaanálisis publicada casi simultáneamente a la anterior identificó siete ECA con 472 pacientes sin encontrar mejoría significativa en los síntomas globales del SII a las 12 semanas, en comparación con el placebo (RR 0.75; IC 95% de 0.43 a 1.31), y sí una alta heterogeneidad en los estudios ($I^2 = 87\%$). Nuevamente, en el análisis por subgrupos tanto el TMF por colonoscopia (RR 0.70, de 0.51 a 0.96) como por endoscopia alta (RR 0.37; IC 95% de 0.14 a 0.99) fueron superiores al placebo, pero el TMF fue inferior al placebo cuando se administró por cápsulas orales (RR 1.88; IC 95% de 1.06 a 3.35).¹³ Por otra parte, el TMF indujo una mejoría significativa en la calidad de vida determinada por el cuestionario de calidad de vida del síndrome del intestino irritable, en comparación con el placebo, y no hubo diferencias significativas en el número total de efectos secundarios con el placebo. Más aún, en el seguimiento a un año después del TMF no hubo una mejoría significativa de los síntomas globales del SII vs. el placebo (RR 0.90; IC 95% de 0.72 a 1.12).¹³ El tercer metaanálisis publicado incluyó siete ECA con 489 sujetos, y no mostró mejoría significativa en los síntomas globales del SII en el TMF vs. el placebo (RR 1.34; IC 95% de 0.75 a 2.41; $p = 0.32$), aunque sí una heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 83\%$; $p = 0.00001$).¹⁴ El análisis por subgrupos reveló que el TMF por endoscopia, colonoscopia y sonda nasoyeyunal mejoró los síntomas del SII (RR 1.96; IC 95% de 1.23 a 3.11; $p = 0.004$), y se apreció heterogeneidad. Sin embargo, el resultado con TMF por cápsulas orales fue negativo (RR 0.56; IC 95% de 0.33 a 0.96; $p = 0.03$) con baja heterogeneidad ($I^2 = 39\%$; $p = 0.2$), con un número necesario para dañar de 3 (IC 95% de 2 a 37).¹⁴

POTENCIALES FACTORES DE PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Pacientes con SII refractario, definido por la falla de tres o más tratamientos convencionales, fueron asignados a una dosis de TMF por vía nasoyeyunal con producto de donante o trasplante autólogo. A las 12 semanas 56% de los pacientes trasplantados con producto de donante reportaron mejoría, en comparación con 26% de los autólogos. Además, hubo una mejoría significativa del malestar abdominal, la frecuencia de las evacuaciones, la urgencia para evacuar, las flatulencias, el dolor abdominal y la calidad de vida. Asimismo, los respondedores mostraron una mayor diversidad microbiana pretrasplante que los no respondedores, pero no se pudo identificar una taxa predictora de respuesta. Luego de un solo

TMF 21% de los pacientes que recibieron producto de donante reportaron beneficios de hasta un año de duración, en comparación con 5% de los sujetos control. Un segundo TMF restauró la mejoría en 67% de los que tuvieron una respuesta inicial al TMF de donante, pero no en aquellos sin respuesta inicial.¹⁵ De hecho, una revisión sistemática de El-Salhy M. y col. para determinar los factores predictores de respuesta basada en siete ECA concluyó que ésta parece depender del donante. La eficacia del TMF depende de un superdonante que tenga una firma microbiana favorable. A partir de esta revisión se sugirieron una serie de criterios que son conocidos por asociarse a una microbiota favorable para seleccionar a los donantes de TMF (cuadro 27-1).¹⁶ En esta misma revisión se muestra cómo el perfil microbiano del superdonante se desvió de la abundancia normal esperada en 14 de 39 marcadores. Las bacterias desviadas de esta abundancia normal corresponden a especies de comensales típicos que no contribuyen a la disbiosis: 12 del filotipo *Firmicutes*, uno del filotipo *Proteobacteria* y uno del filotipo *Verrucomicrobia*. En el periodo basal antes del TMF se encontraron señales de fluorescencia de seis bacterias que difirieron entre los respondedores y los no respondedores; todas ellas desaparecieron en los respondedores al TMF, excepto las del género *Alistipes*.¹⁶ El mismo grupo de El-Salhy estudió a 164 pacientes con SII con TMF —96 (58.5%) graves y 68 (41.5%) con SII moderado según el IBS-SSS— y no encontró diferencias en la respuesta entre los grupos un mes o tres meses después del TMF. Sin embargo, en el grupo activo la respuesta fue mayor en ambos periodos de seguimiento tanto en la enfermedad moderada como en la grave. Luego del TMF los pacientes graves mostraron mayores niveles de *Eubacterium siraeum* y menores niveles de *Eubacterium rectale* que en el SII moderado.¹⁷ En otra serie de 13 pacientes con SII refractario Wu J. y col. reportaron una

Cuadro 27-1. Factores asociados a la microbiota que se relacionan con la eficacia del trasplante de microbiota fecal en el síndrome de intestino irritable

Factores positivos	Factores negativos (reducen la diversidad microbiana)
Joven (idealmente 37 años de edad)	Edad > 50 años
Sin tabaquismo	Tabaquismo/que ha suspendido el tabaquismo
Sexo masculino	Nacimiento por cesárea o alimentación con fórmula, o ambas
Nacimiento por parto vaginal	
Lactancia materna	Tratamiento frecuente con antibióticos
Que sólo haya recibido antibióticos un par de veces en su vida	Uso frecuente de medicamentos no antibióticos
Sin uso de ningún medicamento	Familiar de primer grado del receptor, porque la similitud genética se asocia a semejanza en la microbiota fecal
Índice de masa corporal dentro de la normalidad	
Ejercicio físico regular	

Modificado de la referencia 16.

nueva asociación en la modulación del dolor abdominal, pues la abundancia relativa de *Akkermansia muciniphila* se correlacionó inversamente con la reducción del dolor.¹⁸

En cuanto a la respuesta según el sexo de los pacientes que recibieron TMF, El-Salhy y col. no encontraron diferencias en los pacientes con SII con predominio de diarrea (SII-D) tratados con TMF activo o con placebo. Sin embargo, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres un mes y tres meses después del TMF, y la gravedad, según el IBS-SSS, también fue menor en las mujeres.¹⁹

Recientemente, y después de la publicación de las revisiones anteriores, Johnsen y col. llevaron a cabo un análisis del efecto del TMF sobre las variables secundarias de desenlace en 60 pacientes con SII y Criterios de Roma III tratados con TMF vs. 30 tratados con placebo. Se reportó una mejoría de la calidad de vida (RM 3.80; IC 95% de 1.31 a 11.04; $p = 0.011$) y la fatiga (RM 4.40; IC 95% de 1.17 a 16.47; $p = 0.020$) a los seis meses del tratamiento con TMF, pero este beneficio no se mantuvo a los 12 meses de seguimiento. Además, la ausencia de otros trastornos funcionales y la presencia de depresión en el periodo basal predijeron el efecto a largo plazo del TMF en la calidad de vida y la fatiga.²⁰

Por otra parte, la falta de respuesta al TMF en el SII se podría explicar por varios factores, por ejemplo, una falta de estandarización de los donantes seleccionados. Asimismo, es probable que se requiera determinar los perfiles microbianos de los donantes y los pacientes, a fin de encontrar factores predictores de respuesta al TMF. Algunos reportes han sugerido una mayor mejoría del TMF en pacientes con SII posinfección, indicando que los ensayos futuros deberán analizar el efecto en este subgrupo de acuerdo con el subtipo de SII.^{4,11}

EFICACIA DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL A LARGO PLAZO

En un estudio retrospectivo 227 pacientes con SII de moderado a grave ([47.58% SII-E, 39.21% SII-D, 13.22% SII-M], 142 mujeres, edad promedio 41.9 ± 13.6 años) fueron tratados con un TMF inicial y un segundo trasplante al año si la gravedad era > 175 , según el IBS-SSS. El seguimiento fue de 60 meses. Las tasas de eficacia variaron: 51.9% al mes, 75% a los dos años y 62.7% a los cinco años. Además, hubo mejoría de la gravedad, según el IBS-SSS, y de la calidad de vida, cuyo mejor nivel fue a los tres meses, así como una reducción del índice de fatiga. Se concluyó que la efectividad del TMF en el SII puede durar hasta cinco años, pero es probable que se requiera repetir el tratamiento.²¹ En el seguimiento a tres años de 42 pacientes que recibieron 30 g de producto de donante, 45 pacientes

que recibieron 60 g de producto de donante y 38 que recibieron placebo trasplantados a duodeno El-Salhy reportó tasas de respuestas a dos años de 26.3% con 30 g, de 69.1% con 45 g de TMF y de 77.8% con placebo, y a tres años de 27.0, 64.9 y 71.8%, respectivamente. Los pacientes con TMF activo manifestaron menos síntomas del SII, menos fatiga y mejor calidad de vida a los dos y tres años.²²

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL EFECTO DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Un estudio traslacional monitoreó la motilidad intestinal y la conducta de los ratones libres de gérmenes colonizados con microbiota de sujetos control sanos y pacientes con SII con o sin ansiedad. Los ratones presentaron una microbiota taxonómicamente similar a la de la microbiota fecal de los donantes humanos sanos o con SII-D. Sin embargo, los perfiles metabolómicos de los ratones trasplantados con producto de SII-D fueron diferentes de los de los sujetos control. Además, el tránsito gastrointestinal fue más rápido y se produjeron alteraciones de la barrera intestinal, activación de la inmunidad innata y conductas del tipo de la ansiedad.²³

A continuación se describen los potenciales mecanismos fisiopatológicos del TMF en los estudios en seres humanos con SII.

Efectos sobre la microbiota intestinal

Un análisis chino demostró que los respondedores al TMF presentaban un mayor índice de diversidad de Shannon antes del trasplante, y al mes después del TMF se evidenció abundancia de los filotipos *Verrucomicrobia* y *Euryarchaeota*, y de los géneros *Methanobrevibacter* y *Akkermansia* en la microbiota fecal.²⁴ Un estudio de seguimiento a 6 y 12 meses reportó una mayor abundancia basal del filotipo *Firmicutes* y una menor abundancia relativa de *Bacteroidetes*, en comparación con la microbiota basal de los donantes, pero el TMF modificó esta microbiota, haciéndola más semejante a la microbiota de los donantes.²⁵ Holster y col. mostraron que el TMF alogénico resultó en una modificación de la microbiota detectable hasta por seis meses, no así con el TMF autólogo. Si bien tanto el TMF alogénico como el TMF autólogo no afectaron los metabolitos fecales evaluados en este estudio, se encontró una interacción microbio-metabolito que fue disrumpida luego del TMF alogénico, mas no del autólogo.²⁶ En un estudio de pacientes

con SII-D con conductas de ansiedad y depresión de leves a moderadas se demostró una mejoría progresiva de estas afecciones junto con una disminución de los ácidos grasos de cadena corta, isovaléricos y valéricos después del trasplante. El análisis metagenómico mostró que el TMF disminuyó la abundancia de *Faecalibacterium*, *Eubacterium* y *Escherichia*. Además, un análisis funcional de la *Kyoto encyclopedia of genes and genomes* confirmó que las cinco principales vías encontradas fueron la quimiotaxis bacteriana, el ensamblaje flagelar, el metabolismo de la glicina, la serina y la treonina, la apoptosis y la invasión bacteriana de células epiteliales.²⁷ El-Salhy y col. también encontraron en su serie de pacientes incrementos de los ácidos butírico, isobutírico valérico e isovalérico en las heces después del TMF.²⁸ Otro interesante estudio comparó la eficacia y la seguridad de un trasplante de microbiota intestinal humana cultivada anaeróbicamente (MIHCA) (n = 17) con el TMF de donante (n = 11) o placebo (heces del mismo paciente) (n = 15) en pacientes con SII-D. Los síntomas mejoraron en los tres grupos, pero las señales bacterianas fueron mayores para *Actinobacteria* spp. y *Bifidobacteria* spp. después del TMF de donante vs. placebo, y de *Alistipes onderdonkii* antes y después del MIHCA y del TMF de donante vs. placebo. Estas señales fueron semejantes a las de los sujetos control sanos luego del MIHCA y el TMF, pero no luego del placebo.²⁹

Efecto sobre las células neuroendocrinas

Como parte de los análisis *post hoc* en los ECA de TMF en SII, El-Salhy y col. analizaron el efecto del TMF autólogo por colonoscopia al ciego para determinar el efecto sobre las células neuroendocrinas del colon. Colectaron biopsias del sigmoideas en 10 pacientes respondedores y 10 no respondedores antes del trasplante, y luego de un año del TMF. En comparación con la basal, al año sólo encontraron un incremento en la densidad de las células inmunorreactivas a la somatostatina en el grupo total de respondedores y en los que recibieron TMF de donantes. Asimismo, la densidad de las células inmunorreactivas al péptido YY y al enteroglucagón aumentó significativamente en los receptores de TMF de donantes. No se observaron cambios en los no respondedores. Lo anterior sugiere una diafonía entre la microbiota intestinal y las células enteroendocrinas del colon, lo cual requiere investigaciones mayores.³⁰ En las biopsias del duodeno distal Mazzawi y col., también del grupo de El-Salhy, reportaron después del TMF un incremento significativo de la densidad de células totipotenciales de neurogenina 3 (factor de transcripción proendocrino que tiene la función principal de activar la transcripción génica en las células progenitoras endocrinas), pero no de Musashi-1 (gen identificado con células progenitoras tempranas o proteína fijadora de RNA [Msi1]). La densidad de las células positivas a cromogranina A,

colecistocinina, péptido inhibidor gástrico, serotonina y somatostatina, pero no aquellas para secretina, mostraron un cambio significativo en los pacientes con SII a las tres semanas del TMF, por lo que se concluyó que los cambios de las células enteroendocrinas no parecen ser causadas por cambios en las células progenitoras, sino por cambios en la diferenciación de la progenie (neurogenina 3).

Secreción intestinal

La uroguanilina activa la ciclase-C para regular la secreción intestinal de agua y electrólitos. Mazzawi y col. demostraron que la densidad de las células inmuno-reativas a uroguanilina fue menor en las vellosidades y mayor en las criptas de pacientes con SII-D vs. los sujetos control. Luego del TMF su densidad disminuyó significativamente en las criptas, pero no en las vellosidades. La densidad de las células de las criptas se correlacionó con la diarrea y la distensión abdominal subjetiva en los pacientes con SII posinfección antes del TMF, y con el dolor abdominal en todos los pacientes luego del TMF.³¹ Lo anterior sugiere una modificación de la densidad de las células inmunorreactivas a la uroguanilina después del TMF, que puede modular síntomas como la diarrea y la distensión abdominal, entre otros. Este campo también requiere más investigaciones.

CONCLUSIONES

En conclusión, el TMF no está listo para el manejo de los pacientes con SII en la clínica; sin embargo, hay factores derivados de los estudios disponibles hasta el momento que indican la necesidad de más investigaciones. Por ejemplo, la efectividad parece depender de la microbiota del donante, por lo que los superdominantes son un potencial predictor de respuesta. Asimismo, el TMF a través del tubo digestivo bajo también parece ser mejor que la vía alta, incluso que el uso de cápsulas orales. Por otra parte, se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto por el cual el TMF actuaría en el SII; sería a través de la modulación de la microbiota intestinal, la modificación de los metabolitos de la microbiota o la diafonía microbiota-células enteroendocrinas. Finalmente, se requieren estudios de cohorte más grandes, con grupos de pacientes bien caracterizados en cuanto a los subtipos y los subgrupos de SII posinfección o no, así como determinar los efectos a largo plazo en la mejoría de los síntomas y los potenciales efectos adversos.

REFERENCIAS

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA *et al.*: Worldwide prevalence and burden of

- functional gastrointestinal disorders; results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2020;160(1):99–114.
2. **Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y et al.:** Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review. *Gastroenterology* 2019;157:97–108.
 3. **Simren M, Barbara G, Flint HJ et al.:** Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation report. *Gut* 2013;62:159–76.
 4. **Arredondo HR, Schmulson M, Orduña P et al.:** Mucosal microbiome profiles polygenic irritable bowel syndrome in Mestizo individuals. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:72.
 5. **Pinto SMI, Hall GB, Ghajar K et al.:** Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;153:448–459.
 6. **Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH et al.:** Gut bless you: the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2022;28:412–431.
 7. **Mazzawi T:** Gut microbiota manipulation in irritable bowel syndrome. *Microorganisms* 2022;10.
 8. **Liu X, Li Y, Wu K et al.:** Fecal microbiota transplantation as therapy for treatment of active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2021; 2021:6612970.
 9. **Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ et al.:** Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:240–248.
 10. **Xu D, Chen VL, Steiner CA et al.:** Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114: 1043–1050.
 11. **Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ et al.:** Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J* 2019; 7:1033–1041.
 12. **Elhusein AM, Fadlalmola HA:** Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Nurs* 2022;45:11–20.
 13. **Wu J, Lv L, Wang C:** Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12:827395.
 14. **Zhao HJ, Zhang XJ, Zhang NN et al.:** Fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr* 2022;9:890357.
 15. **Holvoet T, Joossens M, Vázquez CJF et al.:** Fecal microbiota transplantation reduces symptoms in some patients with irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: short- and long-term results from a placebo-controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2021;160:145–157.
 16. **El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk JG:** Current status of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14157.
 17. **El-Salhy M, Mazzawi T, Hausken T et al.:** The fecal microbiota transplantation response differs between patients with severe and moderate irritable bowel symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:1036–1045.
 18. **Cruz ARM, Wantia N, Clavel T et al.:** An open-labeled study on fecal microbiota transfer in irritable bowel syndrome patients reveals improvement in abdominal pain associated with the relative abundance of *Akkermansia muciniphila*. *Digestion* 2019;100:127–138.

19. **El-Salhy M, Casen C, Valeur J et al.:** Responses to faecal microbiota transplantation in female and male patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2021;27: 2219-2237.
20. **Johnsen PH, Hilpüsch F, Valle PC et al.:** The effect of fecal microbiota transplantation on IBS-related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine* 2020;51:102562.
21. **Cui J, Lin Z, Tian H et al.:** Long-term follow-up results of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a single-center, retrospective study. *Front Med (Lanshan)* 2021;8:710452.
22. **El-Salhy M, Winkel R, Casen C et al.:** Efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome at 3 years after transplantation. *Gastroenterology* 2022; 163:982-994.
23. **De Palma G, Lynch MD, Lu J et al.:** Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017;9(379):eaaf6397.
24. **Huang HL, Chen HT, Luo QL et al.:** Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. *J Dig Dis* 2019;20:401-408.
25. **Goll R, Johnsen PH, Hjerde E et al.:** Effects of fecal microbiota transplantation in subjects with irritable bowel syndrome are mirrored by changes in gut microbiome. *Gut Microbes* 2020;12:1794263.
26. **Holster S, Repsilber D, Geng D et al.:** Correlations between microbiota and metabolites after faecal microbiota transfer in irritable bowel syndrome. *Benef Microbes* 2021;12:17-30.
27. **Lin H, Guo Q, Wen Z et al.:** The multiple effects of fecal microbiota transplantation on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) patients with anxiety and depression behaviors. *Microb Cell Fact* 2021;20:233.
28. **El-Salhy M, Valeur J, Hausken T et al.:** Changes in fecal short-chain fatty acids following fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e13983.
29. **Mazzawi T, Hausken T, Refsnes PF et al.:** The effect of anaerobically cultivated human intestinal microbiota compared to fecal microbiota transplantation on gut microbiota profile and symptoms of irritable bowel syndrome, a double-blind placebo-controlled study. *Microorganisms* 2022;10(9):1819.
30. **Mazzawi T, Hausken T, El-Salhy M:** Changes in colonic enteroendocrine cells of patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2022;57:792-796.
31. **Mazzawi T, Eikrem O, Lied GA et al.:** Abnormal uroguanylin immunoreactive cells density in the duodenum of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome changes following fecal microbiota transplantation. *Gastroenterol Res Pract* 2020;2020: 3520686.

Trasplante de microbiota fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Su etiología es desconocida, pero se ha postulado como una entidad multifactorial resultado de interacciones genéticas e inmunitarias del huésped con diversos factores ambientales que incluyen cambios en la microbiota intestinal.^{1,2}

El tracto digestivo del ser humano alberga una numerosa población de microorganismos, incluidos los comensales, los sinbiontes y algunos patógenos oportunistas.³ Este conjunto de microorganismos, conocido como microbiota gastrointestinal, establece una relación simbiótica con el ser humano que permite mantener las funciones inmunitarias, metabólicas y motoras normales, así como las correctas digestión y absorción de nutrientes,⁴ aunque también puede suponer un riesgo de aparición de enfermedades.³ La microbiota actúa como una barrera de protección del intestino contra los patógenos. La microbiota intestinal posee un extenso genoma, o microbioma (unas 150 veces más grande que el humano), que permite que su huésped realice actividades metabólicas que no están codificadas por el genoma humano y que son beneficiosas para él. El desarrollo de técnicas metagenómicas complejas ha permitido el estudio de la composición de la microbiota intestinal y su relación compleja con la salud humana.⁴ A pesar de que la microbiota intestinal humana varía mucho entre los individuos, en general la componen más de 50 filos, en su mayoría bacterias anaerobias,^{3,4} aunque está constituida 90% por *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.³ La distribución de la población

microbiana a lo largo del tracto gastrointestinal es heterogénea. En el estómago y el duodeno la densidad bacteriana es baja, debido a la actividad antimicrobiana del jugo gástrico y de las enzimas pancreáticas. A partir del duodeno la densidad aumenta progresivamente hasta el colon.⁴

DEFINICIÓN

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es la técnica mediante la cual se infunde una suspensión del contenido fecal de un donante sano en el tracto gastrointestinal de un receptor, con el fin de restaurar la microbiota intestinal protectora, revirtiendo así el proceso de disbiosis asociado a una patología, en este caso la EII.

HISTORIA

Aunque pueda parecer que el trasplante de heces es una novedad, a lo largo de la historia hay varios precedentes del uso de esta técnica con fines terapéuticos. Existe constancia de que en el siglo IV en China se empleó un procedimiento similar para tratar a los pacientes con diarrea grave o intoxicación alimentaria. A partir de ese momento el trasplante de heces se ha utilizado en múltiples ocasiones hasta la fecha.⁵ El primer procedimiento de TMF fue realizado en pacientes con CUCI en 1989; se observó una remisión clínica prolongada después de la administración de un solo enema en un paciente con CUCI activa.^{6,7} Los primeros estudios que se realizaron fueron en pacientes con CUCI refractaria y su efectividad no se pudo evaluar, debido a que se observaron los cambios en un único paciente. Los estudios que comparan a los pacientes con EII y los individuos sanos han mostrado cambios en la composición de la microbiota y una reducción general de la biodiversidad local.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Un metaanálisis de 23 estudios de cohorte incluyó a 319 pacientes con EII (225 con CUCI y 94 con EC). Los estudios incluyeron grupos de adultos (252 casos) y de pacientes pediátricos (67 casos). La estimación combinada de la tasa de remisión clínica en los pacientes con CUCI fue de 21% y en los 94 pacientes con

EC fue de 30%.⁸ De los 319 pacientes con EII (CUCI y EC), 129 pacientes tuvieron actividad de leve a moderada, de los cuales 27 casos alcanzaron la remisión clínica y los otros 133 pacientes tuvieron actividad de moderada a grave, incluyendo 67 pacientes refractarios al tratamiento y 32 pacientes dependientes de esteroides, en los cuales 45 pacientes lograron la remisión. En general, la proporción combinada de la tasa de remisión clínica fue de 20% con el TMF para la EII de leve a moderada y de 30% para la EII de moderada a grave. Los pacientes con actividad de moderada a grave de EII tuvieron tasas de remisión más altas que los que presentaron actividad de leve a moderada ($P = 0.037$).⁸

Existen varios ensayos clínicos aleatorizados⁹⁻¹² que utilizan muestras de donantes preparadas de manera aerobia, aunque uno de ellos hizo preparaciones anaerobias con el fin de proteger la mayoría de la población bacteriana y con eso poder aumentar su efecto clínico, principalmente utilizando altas dosis del tratamiento.

El primer ensayo clínico, publicado en 2015, fue aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo,¹² y comparó una suspensión de donante sano (TMFd) con una suspensión de materia fecal autóloga (TMFa) en pacientes con CUCI y actividad de leve a moderada. Se incluyeron un total de 50 pacientes, de los cuales únicamente 37 terminaron el estudio (TMFd: $n = 17$, TMFa: $n = 20$). Se utilizaron 15 donantes distintos con los cuales se procesaron las muestras para las infusiones, que fueron recolectadas y colocadas a -20° y 24 h, y después llevadas a una temperatura de hasta -80° para su posterior análisis y preparación, para realizar cada infusión que iba a ser utilizada. De cada muestra se obtuvieron 60 g, los cuales se diluyeron con cloruro de sodio hasta formar una infusión de 500 mL cada una. Cada infusión se colocó mediante sonda nasoduodenal, y tres semanas después se realizó el mismo procedimiento, utilizando las características del primer procedimiento.

A las ocho semanas se evaluaron los resultados de la remisión clínica y endoscópica, los cuales reportaron que 41.2% (7 de 17) del grupo de TMFd y 25% (5 de 20) del grupo de TMFa lograron la remisión clínica. Además de las molestias abdominales leves y autolimitadas, no se produjeron efectos secundarios graves relacionados con la aplicación del procedimiento.

En el segundo estudio, publicado en 2015,⁹ en pacientes con CUCI activa se utilizaron dos grupos de estudio; en el primero se realizó TMFd y en el segundo se empleó placebo (TMFp), con la administración de 50 mL de solución salina. Los grupos de TMFd y TMFp estuvieron conformados por $n = 38$ y $n = 37$ pacientes, respectivamente. La preparación de las muestras consistió en 50 mL de material fecal de donantes sanos, combinados con 300 mL de solución salina; las muestras pasaron por un proceso de emulsificación y decantación, por lo que al terminar este procedimiento la infusión podía ser aplicada al paciente o podía ser congelada a -20° para su futura aplicación. Ambos grupos se sometieron al pro-

cedimiento fuera con material de donante o con placebo mediante enema una vez por semana durante seis semanas. Los resultados mostraron una remisión clínica y endoscópica de 24% (9 de 38 pacientes) a la séptima semana en el grupo de TMFd, en comparación con el grupo de TMFp, que fue de 5% (2 de 37 pacientes). Este estudio comprendía una segunda fase con seguimiento durante 12 semanas y nuevas dosis de trasplante, pero fue discontinuado por falta de remisión durante la primera fase. Asimismo, se presentaron efectos adversos, como abscesos rectales, y en uno de los pacientes se encontró la toxina para *Clostridioides difficile* después del término del estudio.

En 2017 se publicó el tercer ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo,¹¹ en el cual se utilizaron dosis intensivas y múltiples TMF preparadas con 37.5 g de materia fecal y solución isotónica almacenadas bajo congelación a -80° para administración por colonoscopia en pacientes con CUCI activa de leve a moderada. Al grupo de placebo sólo se le administró solución isotónica, colorante, odorante y glicerol. Se dividieron en dos grupos de tratamiento: TMFd ($n = 41$) y TMFp con 40 pacientes. Las muestras para trasplante de microbiota fecal provenían de tres a siete donantes, con el fin de incrementar la biodiversidad.

La infusión final de ambas muestras fue de 150 mL, los cuales se colocaron mediante colonoscopia hasta llegar al íleon; a las 24 h los pacientes iniciaron con la fase de autoadministración de enemas durante cinco días con dos días de descanso durante ocho semanas.

Al finalizar la octava semana se observó que la remisión clínica y endoscópica fue de 34% en el grupo de TMFd (11 de 32 pacientes), en comparación con el grupo de placebo, que fue de 10% (3 de 29 pacientes). En el grupo de TMFd se presentaron efectos adversos graves; uno de los pacientes requirió colectomía por deterioro clínico y endoscópico, y otro paciente requirió hospitalización para iniciar la inducción a la remisión a base de esteroides; en el grupo de placebo sólo un paciente requirió hospitalización.

En 2018 se publicó un cuarto ensayo clínico,¹² que consistió en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que incluyó un grupo con TMFd (donante) y otro grupo con TMFa, con un total de 73 pacientes: 38 para TMFd y 35 para TMFa.

Se recolectó materia fecal de tres a cuatro donantes en 16 lotes distintos. Las infusiones se prepararon con 25% de material fecal, 65% de solución salina y 10% de glicerol en condiciones anaerobias para las infusiones aplicadas mediante colonoscopia, con un volumen total de 200 mL. En cambio, las muestras administradas mediante enema se prepararon de manera aerobia con 100 mL por muestra; ambas se congelaron a -80° para su futura aplicación.

Se administraron 200 mL de infusión de microbiota fecal mediante colonoscopia en la primera ocasión y después se utilizaron dos infusiones por medio de

enema en un periodo de siete días, utilizando las mismas características de la muestra con la cual se realizó el primer procedimiento.

Los resultados mostraron que se obtuvo la remisión clínica y endoscópica en 32% (12 de 38 pacientes) del grupo con TMFd, en comparación con 9% (3 de 35 pacientes) en el grupo de TMFa. Se realizó un seguimiento durante 12 meses en los pacientes del grupo de TMFd, en el cual 42%⁵ continuaron en remisión clínica y endoscópica. Se presentaron tres eventos adversos graves en el grupo de TMFd: agudización de síntomas, neumonía y presencia de *Clostridioides difficile*, la cual requirió colectomía. En el grupo de TMFa se presentó agudización de los síntomas en dos pacientes. Durante el periodo de seguimiento de 12 meses se presentaron dos nuevos casos de artritis psoriásica y un nuevo caso de alergia al infliximab.¹²

En relación con la enfermedad de Crohn, hasta la fecha no ha habido ensayos aleatorizados controlados con placebo que incluyan TMF. Sólo hay datos de estudios observacionales, los cuales mostraron que aproximadamente dos tercios de los pacientes entraron en remisión con el TMF en un periodo de seguimiento relativamente corto. Sin embargo, las series de casos son muestras pequeñas y sobrestiman el éxito en este grupo de pacientes.¹³

En 2022 se publicó otro ensayo clínico en pacientes con CUCI activa y refractaria a la terapia convencional. Sesenta y dos pacientes fueron aleatorizados en tres grupos:

1. TMF a los días 0, 2 y 14 con dieta libre.
2. TMF con dieta restrictiva.
3. Sólo dieta restrictiva.

Es importante mencionar que la primera administración de la microbiota intestinal se hizo mediante colonoscopia y las dos siguientes fueron realizadas a través de enemas, con una remisión clínica de 11.8, 21.1 y 40%, respectivamente, sin diferencias significativas. La remisión endoscópica a la octava semana fue de 12, 16 y 27%, respectivamente, y la cicatrización de la mucosa (Mayo 0) sólo se alcanzó de manera significativa en el grupo 3 en 20% de los casos, en comparación con los otros dos grupos ($P=0.02$). El estudio fue detenido y los resultados sugieren que la sola modificación de la dieta tuvo una mayor eficacia, en comparación con los dos grupos que recibieron TMF.¹⁴

SEGURIDAD

En los estudios de cohorte se monitorearon e informaron los eventos adversos después de la administración de TMF. La mayoría de los eventos adversos fueron

trastornos gastrointestinales transitorios, como diarrea, dolor y distensión abdominal. Se reportó fiebre de diversos grados (con o sin malestar general), la cual fue autolimitada, y ocasionalmente aparecieron vómitos, congestión o secreción nasal.⁸ Sin embargo, en los estudios aleatorizados se reportaron escasos eventos adversos graves, como infecciones por *Clostridioides difficile*, colectomía y agudización de los síntomas de la CUCI, entre otros.

CONCLUSIONES

Los métodos de preparación del TMF usados en los estudios son muy variados, lo cual puede provocar diferencias en la eficacia o la seguridad del trasplante. Los estudios realizados incluyeron protocolos que usaban heces tanto frescas como congeladas. Sesenta por ciento de los pacientes en los que el TMF demostró ser eficaz fueron tratados con heces frescas y 20% con el protocolo de congelación; en el restante 20% no hubo constancia del tipo de material fecal utilizado. Además, en estos estudios no hubo una correlación entre la eficacia y el número de sesiones de TMF realizadas. En cuanto a las vías de administración utilizadas en estos estudios, se incluyeron la nasogástrica y la nasoyeyunal, así como el enema, la instilación colonoscópica y la instilación gastroscópica. En los estudios se utilizaron tanto donantes anónimos como familiares del paciente. En general, parece preferible que los donantes no estén relacionados con el paciente, puesto que los familiares podrían presentar también disbiosis. Se ha comprobado que el TMF a partir de ciertos donantes tiene más probabilidades de lograr la remisión, lo que sugiere que la microbiota particular de cada donante tiene un impacto importante en el resultado clínico, por lo que se considera muy importante el examen riguroso de las heces del donante. Los cambios en la microbiota intestinal hacia un patrón más similar al de la microbiota de los donantes parece relacionarse con la respuesta clínica positiva de los pacientes al TMF. Sin embargo, no todos los estudios demuestran una asociación entre los cambios en la flora intestinal y los resultados clínicos. En general, el TMF fue bien tolerado por los pacientes; sin embargo, falta información acerca de la seguridad a largo plazo, que permita evaluar los efectos inmunitarios o la aparición de infecciones latentes. La veracidad de los resultados y la comparación de los datos se ven limitadas por la falta de investigación publicada y la calidad metodológica de ésta, ya que existe heterogeneidad en las poblaciones de estudio y en el protocolo empleado. Todos los resultados observados son en cierta medida complejos y contradictorios, lo que sugiere una interacción dinámica entre las microbiotas del donante y del huésped, pudiendo afectar al resultado del TMF en los pacientes con EII. Se necesitan más estudios mediante ensayos clínicos aleatorizados para la comprensión

de estas dinámicas, así como estandarizar los protocolos para su uso en la práctica diaria. El futuro del TMF puede involucrar el perfil microbiano de los pacientes (estudios que evalúen el estado de la mucosa antes y después del TMF) y los tratamientos microbianos individualizados. Se debe prestar atención tanto a los avances farmacéuticos como a la interacción entre la microbiota del paciente y la del donante para esclarecer el papel del TMF en los pacientes con EII.

REFERENCIAS

1. **Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri S et al.:** Fecal microbiota transplantation is safe and efficacious for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(10):2402-2409.
2. **Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K et al.:** Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2017;11(12):1512.
3. **Cong J, Zhang X:** How human microbiome talks to health and disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(9):1595-1601.
4. **Friche PMD, Moraes FJP:** Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol* 2017;54(3):255-262.
5. **Aroniadis OC, Brandt LJ:** Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014;10(4):230-237.
6. **Moutinho BD, Baima JP, Rigo FF:** Fecal microbiota transplantation in refractory ulcerative colitis—a case report. *J Int Med Res* 2019;47(2):1072-1079.
7. **Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M et al.:** Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165(9):609-616.
8. **Fang H, Fu L, Wang J:** Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:8941340.
9. **Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M et al.:** Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149(1):102-109.
10. **Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA et al.:** Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149(1):110-118.
11. **Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J et al.:** Multi-donor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389(10075):1218-1228.
12. **Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD et al.:** Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(2):156-164.
13. **Moayyedi P:** Update on fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2018;14(5):319-322.
14. **Pfeffer J, Yaakov M, Fanali C et al.:** Use of faecal transplantation with a novel diet for mild to moderate active ulcerative colitis: the CRAFT UC randomized controlled trial. *J Crohns Colitis* 2022;16(3):369-378.

Trasplante de microbiotas definidas y futuro de la microbiomaterapia

Claudia Herrera de Guise

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la composición y las funciones de la microbiota intestinal ha aumentado considerablemente durante la última década, debido en gran medida al desarrollo de análisis genómicos de alto rendimiento, que han identificado las contribuciones críticas del microbioma a la salud humana. Se ha reconocido la importancia de mantener una microbiota intestinal equilibrada para conservar un estado de salud. En consecuencia, la microbiota intestinal se ha convertido en un objetivo terapéutico atractivo, y se están estudiando diferentes estrategias para restaurar o mantener el estado eubiótico del ecosistema microbiano intestinal. Algunas ya se aplican en situaciones clínicas, como el trasplante de microbiota fecal (TMF) para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides difficile*.¹ También se ha investigado su uso en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Existen otras aplicaciones para terapias basadas en la microbiota, como el trasplante de mezclas de microbios definidos, los bacteriófagos y el TMF para indicaciones fuera del tracto gastrointestinal (cuadro 29-1).

TRASPLANTE DE MEZCLAS DE MICROBIOS DEFINIDOS

Se están desarrollando mezclas de microbios definidos, derivados de las heces como agentes terapéuticos, basados en el principio de que la reconstitución de la

Cuadro 29-1 Enfermedades fuera del tracto gastrointestinal con estudios clínicos con trasplante de microbiota fecal

Síndrome metabólico	Ensayos clínicos controlados
Esclerosis múltiple	Ensayos clínicos controlados
Autismo	Piloto no controlado
Psoriasis	Ensayo clínico controlado

microbiota intestinal puede curar el *Clostridioides difficile* recurrente. Con estas mezclas derivadas de las heces se conoce la composición exacta de los microbios a administrar, la cual se puede controlar y recrear para futuros tratamientos.

Las poblaciones microbianas caracterizadas de bacterias fecales específicas se pueden desarrollar para sustituir el TMF.² En estudios en ratones con disbiosis inducida por antibióticos se obtuvo una recuperación completa de la comunidad microbiana con tratamiento con TMF, pero también en los que recibieron consorcios bacterianos definidos, lo que indica que sus efectos son comparables con los del TMF.³

Los consorcios bacterianos pueden ser definidos y reproducidos con precisión, y según el nivel o el tipo de disbiosis se puede justificar una preparación estandarizada o incluso personalizada. Debido a que la combinación bacteriana se puede controlar para detectar la presencia de microorganismos patógenos, sería potencialmente más segura que el TMF. El uso de poblaciones microbianas definidas podría ser una alternativa efectiva para modular la disbiosis de la microbiota intestinal.

Una combinación bacteriana artificial de 33 bacterias intestinales purificadas diferentes aisladas de un donante sano (sustituto de heces RePOOPulate) —*Aci-daminococcus intestinalis*, *Bacteroides ovatus*, *Bifidobacterium adolescentis* (dos cepas), *Bifidobacterium longum* (dos cepas), producto de *Blautia*, *Clostridioides cocleatum*, *Collinsella aerofaciens*, *Dorea longicatena* (dos cepas), *Escherichia coli*, *Eubacterium desmolans*, *Eubacterium eligens*, *Eubacterium limosum*, *Eubacterium rectale* (cuatro cepas), *Eubacterium ventriosum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospira pectinoschiza*, *Lactobacillus casei*, *Roseburia faecalis*, *Roseburia intestinalis*, *Ruminococcus* (dos cepas), *Ruminococcus obeum* (dos cepas) y *Streptococcus mitis*)— se utilizó como tratamiento para *Clostridioides difficile* recurrente en dos pacientes de forma exitosa.⁴

SER-109 es una formulación oral compuesta de esporas bacterianas vivas de *Firmicutes* purificadas. Recientemente Feuerstadt y col.⁵ completaron un estudio fase III (ECOSPOR III) que evaluó la eficacia de SER-109 para la prevención de *Clostridioides difficile* recurrente en 182 pacientes.

El porcentaje de pacientes con recurrencia fue de 12% en el grupo de SER-109 vs. 40% en el grupo de placebo.

SER-287, otra formulación oral de esporas de *Firmicutes*, estaba siendo estudiada para su empleo en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática con actividad de leve a moderada. En un estudio fase IIb SER-287 no demostró ser eficaz para alcanzar el objetivo primario de remisión clínica luego de 10 semanas de tratamiento.⁶ SER-301, otra formulación oral candidata para el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática, tampoco fue eficaz para la remisión clínica en un primer estudio fase Ib, aunque no era el objetivo primario de este estudio.⁷

BACTERIÓFAGOS

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan bacterias. Representan aproximadamente 90% del viroma humano, y tienen una gran influencia en las poblaciones bacterianas de las comunidades microbianas.

Los fagos tienen un gran potencial terapéutico: podrían ser usados con fines antimicrobianos (alternativa a los antibióticos) o para modular la composición de las comunidades microbianas.⁸ Además, los fagos modificados genéticamente podrían usarse como “portadores de genes” para la biosíntesis y la degradación de nutrientes, así como para la modulación genética de la microbiota intestinal. El potencial de los bacteriófagos como agentes antiinfecciosos se reconoció hace varias décadas, desde principios del siglo XX. Si bien la terapia con fagos se desarrolló rápidamente en Europa y EUA, disminuyó partir de la década de 1940. Su uso se ha aplicado principalmente en Europa Oriental y Rusia.^{9,10}

En los últimos años ha surgido un interés renovado en el uso de fagos, debido a la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos.¹¹ La terapia con fagos podría ser una solución atractiva, debido a que son depredadores naturales de las bacterias. Recientemente se realizó un TMF modificado sin bacterias para tratar eficazmente a cinco pacientes con *Clostridioides difficile* recurrente.¹² Los resultados sugirieron una eficacia terapéutica de la preparación de heces sin bacterias, debido quizá a los bacteriófagos. Uno de los desafíos actuales para el progreso de la terapia con bacteriófagos en la clínica es la falta de ensayos clínicos validados y adecuadamente controlados. Existen consideraciones farmacológicas especiales, como las dosis. Los fagos se amplifican exponencialmente después de su administración. La cinética de amplificación no es constante, y depende de la concentración de bacterias susceptibles y de la respuesta inmunitaria del huésped. Estos factores funcionan de manera diferente en las infecciones agudas y las crónicas, lo que hace que la dosificación exacta y el momento de la administración sean problemáticos.^{13,14} Aunque existen muchos reportes de casos y se han llevado a cabo algunos ensayos clínicos con bacteriófagos terapéuticos, se necesitan más datos para su uso clínico regulado.¹⁵

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA TRASTORNOS FUERA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Síndrome metabólico

Existen varias definiciones para el síndrome metabólico, pero en términos generales se caracteriza por resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado y obesidad central. El síndrome metabólico se ha reconocido como un estado protrombótico proinflamatorio, asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Se ha observado una asociación entre los parámetros inflamatorios y la disminución de la riqueza microbiana intestinal en el síndrome metabólico. La relación de la riqueza genética microbiana intestinal con marcadores metabólicos sistémicos se exploró en una muestra de población de individuos sin obesidad y con obesidad. Mediante la secuenciación completa del genoma de DNA de las muestras fecales los sujetos se clasificaron en dos grupos: alto conteo de genes y bajo conteo de genes de acuerdo con el número de genes en las muestras fecales. Los sujetos con un conteo bajo mostraron mayor peso, resistencia a la insulina, adiposidad y marcadores inflamatorios más pronunciados, en comparación con los individuos con un alto conteo de genes.¹⁶ En otro estudio del mismo grupo los individuos con obesidad y con sobrepeso fueron sometidos a una dieta baja en calorías para inducir la pérdida de peso. La intervención dietética mejoró la riqueza genética y el fenotipo clínico, pero hubo menos efecto sobre los parámetros inflamatorios en los sujetos con un bajo conteo de genes.¹⁷ Tomada en conjunto, la riqueza intestinal de la microbiota parece prevenir o mitigar la inflamación de bajo grado. En un estudio de gemelos discordantes para obesidad la transferencia de microbiota fecal del hermano obeso a ratones libres de gérmenes aumentó la masa corporal y la adiposidad; estos efectos no se observaron con la microbiota fecal del gemelo sin obesidad.¹⁸

Existen algunos estudios de TMF en pacientes con síndrome metabólico. Un ensayo clínico evaluó el efecto del TMF alogénico proveniente de donantes humanos delgados y del TMF autólogo de pacientes obesos en 18 sujetos con síndrome metabólico.¹⁹ El grupo que se sometió a TMF alogénico presentó una mejor sensibilidad a la insulina seis semanas después de la infusión. Sin embargo, un ensayo posterior del mismo grupo con un mayor número de sujetos no encontró estos cambios, aunque curiosamente se observó un modesto efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina a las seis semanas en el grupo que recibió TMF alogénico en un subgrupo de respondedores que tenían una baja diversidad microbiana al inicio, en comparación con los no respondedores.²⁰ Esto sugiere que las respuestas de los pacientes a la manipulación del microbioma podrían estar influidas por su microbioma original. En cualquier caso, se están realizando

nuevos ensayos clínicos para evaluar los efectos de alterar la microbiota intestinal con TMF o mediante la administración de microbios específicos en los pacientes con síndrome metabólico.

Enfermedades neurológicas

Trastornos del espectro autista

Los estudios de la microbiota en niños con autismo han encontrado una reducción de la proporción de *Bacteroidetes:Firmicutes*.²¹ Los cambios en el microbioma pueden interferir con el metabolismo del triptófano para alterar el comportamiento. En un estudio piloto de TMF en niños con autismo, precedido por dos semanas de antibióticos, los síntomas conductuales mejoraron de manera paralela a los síntomas intestinales (hinchazón, estreñimiento, diarrea); estas mejoras se mantuvieron durante más de ocho semanas después del trasplante. La diversidad bacteriana general aumentó, con un incremento de la abundancia de *Bifidobacterium*, *Prevotella* y *Desulfovibrio*, observado durante más de ocho semanas después del TMF.²² Aunque estos resultados sugieren un vínculo entre el microbioma y el comportamiento, en una cohorte de familias no se detectaron diferencias significativas en la diversidad o la composición de la microbiota fecal de los niños con trastorno del espectro autista vs. sus hermanos sin trastorno del espectro autista.²³ Se necesitan más estudios antes de que se pueda recomendar el TMF como tratamiento para el autismo.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por desmielinización y discapacidad neurológica grave. Muchos pacientes con esclerosis múltiple tienen síntomas gastrointestinales y alteraciones del microbioma intestinal, en comparación con los individuos sanos.²⁴ En ratones con encefalomiелitis autoinmunitaria se atenuó la inflamación con cepas productoras de butirato. El butirato puede inducir modificaciones epigenéticas, como la acetilación del *locus* Foxp3, para producir efectos antiinflamatorios.²⁵ Se están llevando a cabo diferentes ensayos clínicos con TMF en estos pacientes.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo. El microbioma intestinal de estos pacientes se caracteriza por un exceso de especies de *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus*, *Prevotella* y *Clostridioides*,

el cual está asociado a un peor curso de la enfermedad de Parkinson.²⁶ En modelos de ratones con enfermedad de Parkinson el trasplante de microbiota de pacientes con la enfermedad condujo al empeoramiento de las manifestaciones neurológicas.²⁷

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel. Existe evidencia de que la microbiota de la piel afecta el desarrollo y la gravedad de la psoriasis, y posiblemente también la respuesta al tratamiento.²⁸ Las terapias exitosas para la psoriasis, como la balneoterapia y la radiación ultravioleta B de banda estrecha, se han asociado a cambios en la microbiota de la piel.²⁹ La abundancia relativa de *Akkermansia muciniphila* parece estar reducida en la microbiota intestinal de los pacientes con psoriasis y la proporción de *Firmicutes:Bacteroidetes* fue tres veces mayor en los pacientes con psoriasis que en los sujetos control, lo cual se correlaciona con el puntaje de gravedad de la psoriasis.³⁰ Se está realizando un ensayo aleatorizado controlado con placebo de TMF en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad periférica activa que no han respondido al metotrexato.³¹

Cáncer

Aunque la TMF no se ha probado en los pacientes con cáncer, existe una gran oportunidad para la manipulación del ecosistema en esta patología.

Los estudios recientes han descrito los cambios específicos en la comunidad bacteriana intestinal en los pacientes con cáncer, como el gástrico o el de colon y recto, en comparación con los individuos sanos.^{32,33} En ratones libres de gérmenes o convencionales que recibieron un carcinógeno la microbiota fecal de pacientes con cáncer de colon y recto promovió la tumorigénesis, lo que muestra las propiedades carcinogénicas de la microbiota en el cáncer de colon y recto.³⁴

La microbiota intestinal podría influir en la eficacia de la terapia contra el cáncer. En 2013 Viaud y col. reportaron que la microbiota intestinal moduló el efecto terapéutico de la ciclofosfamida. Los ratones portadores de cáncer subcutáneo libres de gérmenes o que recibieron antibióticos mostraron resistencia a la ciclofosfamida.³⁵ El efecto de la microbiota intestinal en la respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario o inmunoterapia fue evaluado recientemente. Un estudio examinó los efectos de los antibióticos en la eficacia de la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 en los pacientes con cáncer de pulmón, riñón o vejiga en estadio avanzado. Sorprendentemente, el uso de antibióticos durante dos meses previos o un mes después del inicio de la inmunoterapia se relacionó independientemente con resultados de supervivencia inferiores.³⁶ Los autores plantearon

la hipótesis de que esta relación refleja la disbiosis intestinal. De hecho, los análisis metagenómicos cuantitativos de la microbiota intestinal antes y durante la inmunoterapia revelaron que, en comparación con los que no respondieron, los respondedores presentaban enriquecimiento de algunas especies bacterianas, como *Akkermansia muciniphila* y *Ruminococcus* spp. Los autores realizaron experimentos de TMF en ratones libres de gérmenes o tratados con antibióticos y encontraron que la transferencia de *Akkermansia muciniphila* promovía la sensibilidad a la inmunoterapia. Los cambios inmunitarios se correlacionaron con estos efectos, pero el mecanismo subyacente sigue siendo desconocido. Los efectos secundarios incluyen una preocupación importante por las estrategias para manipular la microbiota de los pacientes que reciben inmunoterapia. Un efecto adverso del inhibidor de CTLA4—el ipilimumab—es el desarrollo de una colitis similar a la enfermedad inflamatoria intestinal, observada en hasta 30% de los pacientes.³⁷ Se ha observado que en la microbiota de los pacientes tratados con ipilimumab las altas proporciones de *Bacteroidetes* antes del tratamiento se asocian a resistencia al desarrollo de colitis inmunomediada, pero los pacientes que desarrollaron colitis tienen una abundancia aumentada de *Firmicutes*, especialmente de la especie *Faecalibacterium prausnitzii*.³⁸ Curiosamente, los pacientes con una gran abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* tuvieron una supervivencia sin progresión más larga. No es de sorprender que se estén realizando ensayos para investigar los efectos del TMF combinado con inmunoterapia o quimioterapia contra el cáncer.

CONCLUSIONES

La microbiota intestinal se ha convertido en un objetivo terapéutico atractivo, por lo que se están estudiando diferentes estrategias para restaurar o mantener el estado eubiótico del ecosistema microbiano intestinal. El uso de consorcios bacterianos definidos podría ser una alternativa efectiva para modular la disbiosis de la microbiota intestinal, con resultados alentadores en los pacientes con *Clostridioides difficile* recurrente, no así en la colitis ulcerosa crónica idiopática. Debido a que la combinación bacteriana se puede controlar para detectar la presencia de microorganismos patógenos, sería potencialmente más segura que el TMF, por lo que es necesario continuar con el desarrollo y el estudio de mezclas de microbios definidos. Por último, el TMF es un potencial tratamiento para los trastornos fuera del tracto gastrointestinal.

REFERENCIAS

1. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H *et al.*: European consensus conference on faecal micro-

- biota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569–580.
2. **Sbahi H, Di Palma JA:** Faecal microbiota transplantation: applications and limitations in treating gastrointestinal disorders. *BMJ Open Gastroenterol* 2016;3:e000087.
 3. **Li M, Liang P, Li Z et al.:** Fecal microbiota transplantation and bacterial consortium transplantation have comparable effects on the re-establishment of mucosal barrier function in mice with intestinal dysbiosis. *Front Microbiol* 2015;6:692.
 4. **Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ et al.:** Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: RePOOPulating the gut. *Microbiome* 2013;1:3.
 5. **Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B et al.:** SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *N Engl J Med* 2022;386:220–229.
 6. National Institutes of Health: *A study to assess efficacy and safety of SER-287 in adults with active mild-to-moderate ulcerative colitis (ECO-RESET)*. 2018.
 7. Business Wire: *Seres therapeutics reports fourth quarter and full year 2021 financial results and provides business updates*. 2022.
 8. **Scarpellini E, Ianiro G, Attili F et al.:** The human gut microbiota and virome: potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis* 2015;47:1007–1012.
 9. **Kakasis A, Panitsa G:** Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:16–21.
 10. **Gorski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J et al.:** Bacteriophage therapy for the treatment of infections. *Curr Opin Invest Drugs* 2009;10:766–774.
 11. **Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A et al.:** Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:318–327.
 12. **Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A et al.:** Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2017;152:799–811.
 13. **Payne RJ, Jansen VA:** Pharmacokinetic principles of bacteriophage therapy. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:315–325.
 14. **Levin BR, Bull JJ:** Population and evolutionary dynamics of phage therapy. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:166–173.
 15. **Moelling K:** Phages needed against resistant bacteria. *Viruses* 2020;12(7):743.
 16. **Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al.:** Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541–546.
 17. **Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC et al.:** Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013;500:585–588.
 18. **Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE et al.:** Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241214.
 19. **Vrieze A, van Nood E, Holleman F et al.:** Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913–916 e7.
 20. **Kootte RS, Levin E, Salojarvi J et al.:** Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab* 2017;26:611–619.
 21. **Tomova A, Husarova V, Lakatosova S et al.:** Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 2015;138:179–187.
 22. **Kang DW, Adams JB, Gregory AC et al.:** Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;5:10.
 23. **Son JS, Zheng LJ, Rowehl LM et al.:** Comparison of fecal microbiota in children with au-

- tism spectrum disorders and neurotypical siblings in the Simons simplex collection. *PLoS One* 2015;10:e0137725.
24. **Chen J, Chia N, Kalari KR et al.:** Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep* 2016;6:28484.
 25. **Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y et al.:** Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(Suppl 1):4615-4622.
 26. **Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA et al.:** Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1351-1360.
 27. **Sampson TR, Debelius JW, Thron T et al.:** Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016;167:1469-1480.
 28. **Benhadou F, Mintoff D, Schnebert B et al.:** Psoriasis and microbiota: a systematic review. *Diseases* 2018;6(2):47.
 29. **Assarsson M, Duvetorp A, Dienus O et al.:** Significant changes in the skin microbiome in patients with chronic plaque psoriasis after treatment with narrowband ultraviolet B. *Acta Derm Venereol* 2018;98:428-436.
 30. **Tan L, Zhao S, Zhu W et al.:** The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol* 2018;27:144-149.
 31. **Kragsnaes MS, Kjeldsen J, Horn HC et al.:** Efficacy and safety of faecal microbiota transplantation in patients with psoriatic arthritis: protocol for a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:e019231.
 32. **Zeller G, Tap J, Voigt AY et al.:** Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 2014;10:766.
 33. **Coker OO, Dai Z, Nie Y et al.:** Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* 2018;67:1024-1032.
 34. **Wong SH, Zhao L, Zhang X et al.:** Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice. *Gastroenterology* 2017;153:1621-1633.
 35. **Viaud S, Saccheri F, Mignot G et al.:** The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013;342:971-976.
 36. **Routy B, le Chatelier E, Derosa L et al.:** Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91-97.
 37. **Gupta A, de Felice KM, Loftus EV Jr et al.:** Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:406-417.
 38. **Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al.:** Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28: 1368-1379.

Índice alfabético

A

- absceso rectal, 276
Acidaminococcaceae, 52
Acidaminococcus intestinalis, 282
ácido
 acetilsalicílico, 52
 araquidónico, 137
 caprílico, 137
 clavulánico, 238
 desoxicólico, 20
 dihidroferúlico, 40
 eicosanoico, 137
 ferúlico, 40
 fólico, 101
 γ -aminobutírico, 22, 43
 indolpropiónico, 130
 láctico, 174
 linoleico, 39, 137
 linolénico, 137
 litocólico, 20
 mirístico, 137
 nucleico bacteriano, 12
 obeticólico, 137
 oleico, 137
 palmítico, 137
 sulfhídrico, 97
 teicoico, 245
 ursodesoxicólico, 20
Acidobacteria, 53, 172
Acinetobacter, 74, 75, 131, 152
 baumannii, 145
Actinobacillus, 78
Actinobacteria, 4, 26, 55, 62, 75, 76, 89, 96, 97, 101, 119, 145, 172, 173
 spp., 269
Actinomyces, 63, 77, 171, 173
Actinomycetales, 52, 75
adenocarcinoma, 62, 86
 ductal pancreático, 148
 esofágico, 63, 66, 144
adiposidad, 284
Adlercreutzia, 124
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, 155

Akkermansia, 55, 77, 115, 121, 124, 268
muciniphila, 29, 42, 51, 73, 112, 124, 207, 208, 244, 267, 286, 287
 alergia, 160, 237
 al infliximab, 277
Alistipes, 124, 266
onderdonkii, 269
putredinis, 40
Alloprevotella, 77
 alosetrón, 102
Alteromonadales, 77
 amoxicilina, 52, 176, 177, 238
 amplicilina, 124, 238, 239
Anaerostipes, 27, 77, 124, 131
 spp., 185
 ansiedad, 22, 33, 35, 36, 37, 97, 182, 184, 190, 237, 263, 268, 269
Antibacteria, 115
Archaea, 4, 6
 artritis
 juvenil, 160
 psoriásica, 55, 277
 reumatoide, 55, 56, 172
Ascomycota, 113, 114, 208
 asma, 28, 56, 57, 160, 171
 aterosclerosis, 42, 54, 56
Atopobium sp., 154
 atrofia gástrica, 145
 autismo, 32, 33, 56, 282

B

Bacillus, 175, 177, 183
clausii, 175, 231, 232
coagulans, 164, 183, 231, 232
mesentericus, 210
 spp., 240
subtilis, 175, 231
Bacteria, 4
Bacteroidaceae, 26, 52, 57, 136, 137
Bacteroidales, 110
Bacteroides, 5, 6, 28, 34, 40, 41, 51, 52, 53, 54, 55, 62, 73, 77, 79, 101, 110, 121, 124, 130, 208, 218, 219
coprophilus, 172
fragilis, 22, 29, 49, 109, 123, 146, 189, 244
ovalus, 282
ovatus, 172
plebeius, 172
 spp., 20, 40, 198, 201
stercoris, 146
thetaitaomicron, 21, 51, 244
vulgatus, 109, 133, 146
Bacteroidetes, 4, 26, 40, 41, 42, 51, 52, 53, 54, 63, 75, 76, 89, 96, 97, 110, 111, 115, 119, 122, 124, 129, 131, 134, 145, 146, 153, 172, 173, 207, 218, 219, 268, 273, 285, 286, 287
Bacteroidia, 28
Bacteroidota, 122
Barnesiella, 124
Basidiomycetes, 114
Basidiomycota, 113, 114, 208
Betaproteobacteria, 74, 76
Betaproteobacteriales, 77
 bezlotoxumab, 254
Bifidobacteria, 28, 97, 130, 219
 spp., 269
Bifidobacteriaceae, 26, 57, 136
Bifidobacteriales, 40
Bifidobacterium, 5, 6, 27, 34, 39, 43, 44, 49, 53, 55, 73, 77, 78, 91, 96, 97, 101, 122, 124, 131, 136, 153, 161, 165, 172, 173, 175,

177, 183, 184, 198, 200, 209,
210, 218, 220, 246, 285
adolescentis, 74, 80, 282
angulatum, 146
animalis, 29, 175, 189
 lactis, 231, 246
bifidum, 74, 175, 176, 221, 222,
 241, 246, 247
breve, 74, 175, 187, 202, 221,
 244, 247
catenulatum, 74
dentium, 74
infantis, 79, 187, 202, 221, 222,
 247
lactis, 74, 164, 175, 186, 202,
 220, 221, 244, 247
longum, 74, 146, 175, 187, 189,
 190, 202, 210, 221, 222, 246,
 247, 282
 NCC3001, 22, 36
 spp., 74, 185, 201, 208, 240
 stercoris, 123
Bilophila, 208
 wadsworthia, 40
bismuto, 173
Blastocystis hominis, 256
Blautia, 55, 79, 124, 282
Brevibacterium, 152
Burkholderia, 77
Butyricoccus pullicaecorum, 207
Butyricimonas virosa, 172

C

Campylobacter, 65, 77, 144, 154,
 161, 177
 concisus, 63
 jejuni, 51, 55, 198
cáncer, 28, 41, 55, 172
 colorrectal, 56

 de colon, 20
 y recto, 55, 145, 286
 de esófago, 143
 de páncreas, 55, 56, 148, 152,
 154
 de pulmón, 55, 56
 gástrico, 55, 56, 85, 145, 171,
 173, 286
 gastrointestinal, 61, 151
 hepático, 147
 hepatocelular, 56
 pancreático, 148
 subcutáneo, 286
Candida, 5, 130, 135, 208, 238
 albicans, 50, 113
 glabrata, 113
 tropicalis, 114
carcinoma
 esofágico, 143
 hepatocelular, 147
Caudovirales, 114
cefazolina, 239
Chlamydiales, 152
Chlorella vulgaris, 246
Christensenella, 124
Christensenellaceae, 50
ciclofosfamida, 286
ciprofloxacino, 52, 210
cirrosis, 56, 132, 133, 137, 147,
 148, 258
 alcohólica, 131
 biliar primaria, 56
 descompensada, 135
 hepática, 133, 243
citomegalovirus, 256
Citrobacter, 122
 freundii, 123
 werkmanii, 123
Cladosporium, 5, 113
claritromicina, 173, 176, 177
clindamicina, 238

Clonorchis sinensis, 143
Clostridia, 28, 130, 244
Clostridiaceae, 57, 122, 208
Clostridiae, 52
Clostridiales, 52, 64, 77, 110, 115, 122, 135
Clostridioides, 5, 27, 34, 39, 40, 43, 49, 53, 57, 89, 97, 124, 257, 285
bolteae, 52
butyricum, 190, 210
coccoides, 28, 73, 207
cocleatum, 282
difficile, 28, 52, 53, 56, 103, 109, 123, 124, 161, 238, 239, 240, 241, 253, 254, 263, 276, 277, 281, 282, 283
leptum, 28, 73, 147
perfringens, 123, 238
spp., 20, 96, 201
 colangitis
 biliar primaria, 53, 130
 esclerosante primaria, 53, 56, 130
 colesevelam, 137
 colestasis, 135
 hepática, 137
 cólico infantil, 164
 colitis, 147, 287
 por *Clostridioides difficile*, 103
 seudomembranosa, 53, 238, 239, 253, 256, 257
 ulcerosa, 53, 107, 172, 283, 287
 crónica idiopática, 207, 209, 257, 273
Collinsella, 79, 124
 aerofaciens, 282
 colonización bacteriana, 129
Comamonadaceae, 64
 congestión cardiaca, 54
Coprobacillus, 52, 124
Coprococcus, 79, 131, 208

Coriobacteriaceae, 26, 172, 208
Corynebacterium, 65
Cryptosporidium, 256
Cutibacterium, 77
Cyanobacteria, 129
Cyclospora, 256

D

daño
 hepático, 132, 134, 135, 147
 intestinal, 152
 tisular, 217
 deficiencia
 inmunitaria, 160
 nutricional, 144, 232
 déficit de dopamina, 33
Delftia, 77
 depresión, 22, 33, 35, 36, 37, 56, 57, 97, 182, 184, 190, 237, 263, 267, 269
 dermatitis atópica, 56
 deshidratación, 227, 228, 233
 desnutrición, 211, 227, 233
 desorden metabólico, 28, 41, 245
Desulfovibrio, 112, 115, 131, 285
spp., 97
 diabetes
 gestacional, 54
 mellitus, 28, 41, 54, 56, 132, 237, 243
 pancreatogénica, 153
Dialister, 208
 diarrea
 aguda, 227, 232, 237, 253
 asociada a antibióticos, 237
 crónica, 237
 diosmectita, 228, 233
 disbiosis, 31, 33, 35, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 61, 66, 71, 73, 76, 87, 92, 98, 102, 114, 115, 120, 121,

122, 124, 125, 132, 133, 136,
144, 145, 146, 151, 154, 155,
161, 172, 237, 239, 241, 258,
263, 274, 278, 282, 287
esofágica, 67
intestinal, 91, 100, 134, 152, 173,
181, 208, 217, 219, 287
por antibióticos, 123
disfunción
epitelial, 53
metabólica, 248
disinergia defecatoria, 197
dislipidemia, 243, 245
dispepsia, 98, 103
funcional, 22
displasia broncopulmonar, 220
distensión abdominal, 37, 101, 102,
184, 187, 198, 270, 278
dolor
abdominal, 36, 37, 43, 95, 102,
182, 183, 186, 187, 188, 189,
191, 198, 211, 265, 267, 270
epigástrico, 212
Dorea, 77, 79, 124, 208
longicatena, 282
spp., 53, 97

E

eccema, 56, 57, 160
edema cerebral, 137
Eggerthella, 124
elobixibat, 199
encefalomielitis autoinmunitaria,
285
encefalopatía hepática, 31, 53, 135
endotoxemia, 54, 131
enfermedad
acidopéptica, 85, 89
alérgica, 56

autoinmunitaria, 28, 55, 71
cardiovascular, 41, 42, 54, 132
celíaca, 53, 56, 71, 73, 79, 151
coronaria, 56
crónica, 20, 162
crónico-degenerativa, 41
de Alzheimer, 33
de Creutzfeldt-Jakob, 34
de Crohn, 53, 55, 66, 107, 111,
207, 211, 257, 273, 277
de Graves, 55, 56
de hígado graso no alcohólica,
56, 237
de Parkinson, 32, 33, 42, 56, 57,
285, 286
del páncreas, 151
diarreica aguda, 121, 227
digestiva, 91, 92
esofágica, 66
gastrointestinal, 53
hepática, 129, 135, 136, 147, 243
crónica, 133, 134
hepatobiliar, 53
infecciosa, 52, 256
inflamatoria, 51
crónica de la piel, 286
intestinal, 28, 56, 61, 107,
109, 112, 114, 115, 151,
160, 207, 208, 254, 257,
273, 274, 287
inmunitaria, 161
intestinal, 53
metabólica, 54, 200
neurodegenerativa, 41, 42
neurológica, 285
oncológica, 55
pancreática, 151, 155
perianal, 211
periodontal, 53
por hígado graso no alcohólica,
243

- por reflujo gastroesofágico, 61,
 62, 66, 144
 psiquiátrica, 57
 renal crónica, 258
 transmisible, 256
 ulceropéptica, 85
 ulcerosa péptica, 89
Entamoeba histolytica, 256
 enteritis, 97
Enterobacter, 122, 124
 cancerogenus, 27
 cloacae, 172
 hormaechei, 27, 123
Enterobacteriales, 4
Enterobacteria, 28, 53, 110, 153
Enterobacteriaceae, 4, 50, 51, 52,
 57, 77, 79, 122, 132, 133, 135,
 137, 144, 153, 173, 207, 208,
 244
Enterococcaceae, 52, 134, 135, 172
Enterococcus, 27, 34, 42, 98, 122,
 124, 131, 136, 153, 173, 175,
 218, 232, 285
 faecalis, 135, 153, 161, 175
 faecium, 74, 153, 175
 sp., 109
 enterocolitis necrosante, 164, 217,
 219
Erysipelotrichaceae, 122, 208, 244
Erysipelotrichales, 110
Escherichia, 28, 34, 52, 124, 161, 269
 coli, 4, 50, 51, 73, 78, 96, 98,
 109, 111, 114, 115, 122, 133,
 146, 147, 148, 153, 190, 201,
 202, 208, 209, 210, 218, 282
 esclerosis
 múltiple, 33, 42, 55, 56, 282, 285
 sistémica, 55
 esofagitis, 63, 144
 eosinofílica, 61, 64
 por reflujo, 63, 68
 esófago de Barrett, 62, 66, 144
Espiroquetas, 42
 espondilitis anquilosante, 172
 esprúe tropical, 53
 esquizofrenia, 33, 56, 57
 estado de choque, 254
 esteatohepatitis, 131
 no alcohólica, 132, 133, 243
 esteatosis, 131, 134, 137, 243, 245
 hepática, 244
 no alcohólica, 132, 133
 estreñimiento, 33, 36, 37, 97, 103,
 182, 199, 202, 212, 285
 crónico idiopático, 197, 200
 funcional, 202
 estreptogramina B, 177
 estrés, 22, 237
 oxidativo, 78, 121, 130, 135, 137
Eubacteria, 4, 110
Eubacterium, 5, 34, 39, 146, 269
 cylindroides, 146
 desmolans, 282
 eligenis, 146, 282
 hallii, 124, 244
 limosum, 282
 ramulus, 172
 rectale, 40, 109, 112, 115, 146,
 266, 282
 siraeum, 266
 ventriosum, 177, 282
Eukarya, 4
Euryarchaeota, 268
- F**
- Faecalibacterium*, 5, 52, 79, 122,
 131, 153, 269
 prausnitzii, 40, 41, 97, 101, 109,
 110, 111, 112, 114, 115, 124,
 147, 153, 154, 161, 207, 208,
 209, 244, 282, 285, 287

Faecalitalea, 77

falla

- hepática aguda, 53
- orgánica, 133
- renal, 135

fibrosis, 131, 133

- hepática, 132, 137

fidaxomicina, 254, 256, 258

- Firmicutes*, 4, 26, 40, 41, 42, 50,
51, 52, 53, 54, 55, 62, 65, 68, 75,
76, 89, 96, 97, 109, 110, 111,
112, 115, 119, 122, 124, 129,
132, 133, 145, 146, 154, 172,
173, 198, 207, 218, 266, 268,
273, 282, 283, 285, 286, 287

fungemia, 245

- Fusobacteria*, 53, 89, 110, 133, 134,
145, 155, 207

Fusobacteriaceae, 136*Fusobacteriota*, 62, 63

- Fusobacterium*, 29, 63, 97, 131,
147, 148, 171, 177, 208, 218
nucleatum, 111, 115, 146
prausnitzii, 146
varium, 111, 115, 172

G

- Gammaproteobacteria*, 4,
75

gastritis, 86, 174, 237

- antral, 90
- atrófica, 145
- crónica, 145

gastroenteritis, 97

- infecciosa, 35

genoma bacteriano, 11, 12

Giardia, 256

- Granulicatella*, 63, 65, 173
adiacens, 154

H

- Haemophilus*, 63, 65, 77, 89, 124,
148, 171, 208

aegyptius, 27*haemolyticus*, 27*parainfluenzae*, 27

spp., 62

Helicobacter, 130

- pylori*, 55, 56, 85, 86, 87, 89, 90,
91, 92, 143, 145, 171, 172,
173, 174, 176, 177, 178, 256

hemorragia intraventricular, 220

hepatitis

- A, 256
- alcohólica, 131, 134
- autoinmunitaria, 53, 56, 130
- E, 256
- viral, 131

hepatocarcinoma, 55, 132

Herpesviridae, 135

hígado graso

- metabólico, 54
- no alcohólico, 28

hiperglucemia, 28

hiperlipidemia, 28

hipersensibilidad

- alérgica, 56, 57
- visceral, 99, 185

hipertensión, 28, 54, 56

- arterial, 237

hipoclorhidria, 135

hiposmia, 33

I

ibuprofeno, 52

indometacina, 67

infección

- bacteriana, 97, 134, 232
- del tracto respiratorio, 164

entérica, 160
 aguda, 102
 intestinal, 35
 micótica, 135
 parasitaria, 97, 232
 por *Clostridioides difficile*, 61,
 253, 254, 255, 257, 278
 por el virus del papiloma
 humano, 144
 por *Escherichia coli*, 50
 por *Helicobacter pylori*, 53, 89,
 90, 91, 144, 145, 171, 177
 por *Klebsiella*, 50
 por *Shigella*, 50
 respiratoria, 27, 160
 viral, 97
 inflamación
 abdominal, 95
 crónica, 144, 154
 epitelial, 136
 gástrica, 91
 intestinal, 20, 137, 190
 crónica, 108
 sistémica, 130
 insuficiencia
 exocrina, 153
 hepática aguda sobre crónica,
 133
 renal, 53
 intolerancia a la glucosa, 54
 intoxicación alimentaria, 274
 ipilimumab, 287
Isospora, 256

K

Klebsiella, 27, 53, 98, 124, 153,
 154
oxytoca, 238
pneumoniae, 41, 145, 172

L

Lachnospira pectinoschiza, 282
Lachnospiraceae, 26, 55, 122, 124,
 133, 134, 135, 145, 177, 208,
 257
Lactacaseibacillus
casei, 175
rhamnosus, 74, 175, 176, 228,
 229, 230, 233
Lactiplantibacillus
acidophilus, 187
casei, 188
delbrueckii bulgaricus, 188
plantarum, 173, 183, 186, 187,
 189
Lactobacillaceae, 57
Lactobacilli, 129, 130
Lactobacillus, 26, 27, 34, 39, 40,
 42, 51, 53, 55, 73, 77, 78, 80, 89,
 96, 97, 109, 110, 121, 122, 124,
 131, 136, 146, 153, 161, 172,
 173, 175, 184, 198, 200, 209,
 210, 211, 212, 219, 220
acidophilus, 49, 175, 176, 183,
 186, 189, 202, 221, 222, 231,
 232, 240, 241, 244, 246, 247
bulgaricus, 175, 176, 189, 202,
 246, 247
casei, 74, 163, 175, 176, 186,
 202, 240, 241, 246, 247, 282
 DN-114001, 175
Shirota, 186, 202
colehominis, 145
delbrueckii, 232
bulgaricus, 74, 163, 164, 247
fermentum, 63, 74, 232
gasseri, 177
 OLL2716, 175
helveticus, 222, 230
paracasei, 164, 233, 247

plantarum, 29, 74, 164, 175, 202, 246, 247
reuteri, 22, 29, 174, 175, 176, 177, 178, 185, 221, 222, 228, 230, 241
rhamnosus, 22, 164, 186, 187, 210, 221, 222, 228, 241, 244, 246, 247
sakei, 74
salivarius, 174, 175
sporogenes, 175, 240
 spp., 20, 201, 208, 240
Lactococcus, 34, 177
lactis, 189
 spp., 240
Leptotrichia, 148, 155, 177
 lesión hepática, 131, 137, 245
 leucemia, 101
Leuconostoc cremoris, 240
 levofloxacino, 177
Limosilactobacillus
casei, 177
reuteri, 175, 177, 185, 228, 229, 230
rhamnosus, 173, 175, 177
 lincosamida, 177
Listeria sp., 109
 loperamida, 228
 lupus eritematoso sistémico, 55, 56

M

mal de las vacas locas, 34
Malassezia, 114
 malestar abdominal, 36, 187, 265
 malnutrición, 227
 maltodextrina, 246
 megacolon tóxico, 254
 mesalazina, 210
 metagenoma, 11

metaplasia intestinal, 144, 145
 metatranscriptoma, 11
 meteorismo, 37
 metformina, 52
Methanobrevibacter, 6, 29, 207, 268
smithii, 50, 97, 98, 161, 198, 200
Methanomethylophilus alvus, 6
Methanosphaera, 6
stadtmaniae, 198
 metotrexato, 286
 metronidazol, 177, 254, 256
 microbioma
 disbiótico, 55
 intestinal, 16
 microbiota
 colónica, 20
 gastrointestinal, 19, 20, 21
 intestinal, 4, 9, 11, 12, 21, 22, 25, 26, 29
Micrococcaceae, 52
 migraña, 42
Moraxellaceae, 75
Morganella, 153
Mycoplasma, 177
hyorhinitis, 154

N

naproxeno, 52
 necrosis
 epitelial, 239
 infectada, 152
 nefropatía, 54
Neisseria, 63, 65, 74, 77, 89, 145, 171
elongata, 154
 sp., 154
 spp., 62
Neisseriaceae, 74
Neisseriales, 74
 neoplasia digestiva, 55

neumonía, 277
Nitrososphaera, 6
Norovirus, 227
Novispirillum, 275

O

obesidad, 28, 29, 40, 42, 54, 56, 66,
 132, 133, 160, 237, 243, 245,
 284
Oceanivirga, 77
 omeprazol, 176
Opisthorchis viverrini, 143
Oscillibacter, 124
Oscillospira, 79, 208
Oscillospiraceae, 244
 óxido nítrico, 101, 190, 238

P

paciente

cirrótico, 134, 136
 con adenocarcinoma, 144
 de colon, 172
 de duodeno, 172
 esofágico, 61
 con artritis psoriásica, 286
 con autismo, 57
 con cáncer, 144, 286
 de colon y recto, 286
 de pulmón, 286
 de riñón, 286
 de vejiga, 286
 gástrico, 145
 pancreático, 148
 con carcinoma esofágico de células escamosas, 144
 con cirrosis, 31, 52, 53, 134, 135,
 136, 137, 147

metabólica, 133
 con *Clostridioides difficile*, 287
 con colitis
 isquémica, 111
 ulcerosa, 147, 283
 con daño hepático, 138
 con diabetes mellitus, 132, 133
 con enfermedad
 hepática crónica, 147
 inflamatoria, 110
 intestinal, 113, 114, 207,
 258, 281
 por reflujo gastroesofágico,
 61, 144
 con epilepsia, 42
 con esclerosis múltiple, 55, 285
 con esofagitis, 62, 66, 144
 eosinofílica, 61
 por reflujo, 63, 64
 con esófago de Barrett, 61
 con esteatohepatitis, 244
 con estreñimiento, 198
 crónico funcional, 201
 con fibrosis, 133
 con gastroenteritis aguda, 97
 con hepatitis
 alcohólica, 135
 autoinmunitaria, 130
 crónica, 132
 con hepatocarcinoma, 132
 con hepatopatía, 138
 con infección por *Clostridioides*
 difficile, 254, 255
 con inmunodeficiencia, 212
 con obesidad, 132
 con psoriasis, 286
 con síndrome
 de intestino irritable, 35, 44,
 200
 metabólico, 284, 285
 con VIH, 258

obeso, 284
 pancreatitis
 aguda, 152, 212
 crónica, 152, 153
 pancreatopatía, 152
 pantoprazol, 177
Papillibacter, 124
Parabacteroides, 42, 55, 124, 208
Parvimonas, 173
Pasteurellaceae, 110, 171
Pediococcus
 acidilactici, 74
 pentosaceus, 74, 244
Peptococcus, 5
Peptostreptococcaceae, 52
Peptostreptococcus, 5, 77, 146, 173
 productus, 146
 periodontitis crónica, 148
 peritonitis bacteriana espontánea,
 52, 53, 136
Phascolarctobacterium, 131
 pólipo adenomatoso, 172
 precanceroso, 146
 poliposis adenomatosa familiar, 211
Porphyromonadaceae, 132, 137
Porphyromonas, 63, 145, 148, 171
 gingivalis, 155
 pouchitis, 212
 aguda, 211
 pregabalina, 36
Prevotella, 6, 26, 28, 34, 41, 42, 51,
 54, 55, 63, 73, 77, 89, 115, 122,
 124, 131, 133, 144, 154, 171,
 173, 198, 285
 copri, 172, 207
 melaninogenica, 64
 pallens, 145
 spp., 50, 62
Prevotellaceae, 26, 75, 110, 133
Propionibacteriaceae, 75
Propionibacterium, 34, 75, 244

freudenreichii, 176
Proteobacteria, 4, 52, 53, 62, 63,
 74, 75, 76, 89, 96, 111, 115, 119,
 124, 129, 131, 133, 134, 145,
 146, 154, 172, 173, 177, 207,
 218, 219, 244, 266
Proteobacterias, 42
Proteus, 124, 153
Protobacteriae, 55
Pseudobutyrvibrio, 55
Pseudomonadales, 75
Pseudomonales, 77
Pseudomonas, 77, 79, 152
 aeruginosa, 75, 78, 198
Pseudoxanthomonas, 154
 psoriasis, 55, 56, 282, 286

R

racecadotriilo, 228, 233
 reflujo gastroesofágico, 62, 171
 crónico, 66
 resistencia
 a la ciclofosfamida, 286
 a la gemcitabina, 154
 a la insulina, 28, 133, 245, 284
 bacteriana, 102
 retinopatía del bebé prematuro, 220
Rhizobiales, 77
Rhodococcus, 173
 riboflavina, 75
 riesgo
 de alergia, 28
 de cáncer de páncreas, 148
 de evento cardiovascular, 284
 de fibrosis, 243
 de infección por *Clostridioides*
 difficile, 52
 rifamicina, 136
 rifaximina, 36, 37, 102, 131, 134,
 136, 137

Rikenellaceae, 26, 124, 133, 172, 208
Roseburia, 27, 34, 40, 77, 79, 134, 207
faecalis, 282
hominis, 112
intestinalis, 208, 282
 spp., 208, 244
Rothia, 63, 77, 171, 173
Ruminococcaceae, 77, 78, 100, 101, 122, 133, 135, 177, 207, 257
 spp., 97
Ruminococcus, 5, 6, 26, 53, 54, 55, 131, 134, 208, 282
albus, 109, 146
bromii, 109, 154
callidus, 109
gnavus, 146
obeum, 282
 spp., 53, 80, 287
torques, 52, 146

S

Saccharomyces, 5, 113, 172, 175, 176, 177
boulardii, 164, 175, 176, 177, 178, 188, 189, 209, 222, 229, 230, 231, 232, 233, 240, 241
cerevisiae, 112, 113, 188, 190
 spp., 240
Saccharopolyspora, 154
Salmonella, 55, 238
Schistosoma haematobium, 143
 sepsis, 220
 bifidobacteriana, 222
 por probióticos, 222
Serratia, 124
marcescens, 114
 sevelamer, 137
Shigella, 28, 52, 78, 122, 124, 161
flexneri, 109
 spp., 123
 sífilis, 256
 síndrome
 de intestino irritable, 22, 32, 35, 37, 43, 53, 56, 61, 95, 96, 97, 100, 151, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 191, 201, 263, 264, 265, 266, 268
 de Sjögren, 55
 de sobrepoblación bacteriana, 35
 intestinal, 53, 98
 hemolítico urémico, 163
 metabólico, 28, 56, 132, 237, 282, 284
Sneathia spp., 26
 sobrecrecimiento bacteriano, 35, 134
 sobrepeso, 40, 160, 243, 284
 sobrepoblación bacteriana, 131, 132, 133
Spirochaetaceae, 53
Spirochaetae, 63, 172
Staphylococcaceae, 135
Staphylococcus, 55, 73, 218, 219
aureus, 27, 29, 123
lugdunensis, 27
saprophyticus, 27
Streptococcaceae, 52, 134
Streptococci, 130
Streptococcus, 34, 53, 65, 89, 122, 124, 144, 154, 161, 171, 173, 175, 177, 218, 219
australis, 27
faecalis, 210
hansenii, 146
infantis, 80
macedonicus, 74
mitis, 154, 282
parasanguinis, 52, 64

pasterianus, 74
salivarius
 spp., 208
thermophilus, 188
sinensis, 145
 spp., 64, 240
thermophilus, 163, 164, 175,
 176, 189, 202, 221, 231, 245,
 246, 247
vestibularis, 52
viridans, 62, 65
Streptomyces, 154
Strongyloides stercoralis, 256
Succinivibrio, 172
 sulbactam, 239
Sutterella, 57, 208

T

tabaquismo, 26, 66, 266
Tenericutes, 218
 tetraciclina, 177
Thermogynomonas, 6
Thermoplasma, 6
 tiroiditis
 autoinmunitaria, 56
 de Hashimoto, 55
 TM7, 62
 translocación
 bacteriana, 53, 131, 133, 135,
 137, 152, 189
 intestinal, 52
 microbiana, 147
 trasplante
 de células madre hematopoyéti-
 cas, 258
 de heces, 274
 de hígado, 147
 de microbiota
 fecal, 32, 33, 103, 131, 134,

181, 253, 254, 256, 263,
 264, 265, 266, 267, 268,
 273, 274, 276, 281, 284
 intestinal, 269, 274
 de órgano sólido, 258
 fecal, 136
 trastorno
 autoinmunitario, 55
 bipolar, 56, 57
 esofágico, 67
 hepatobiliar, 55
 neuropsiquiátrico, 33
 por déficit de atención, 33
 psicológico, 36
Tremellomycetes, 113
Treponema, 42
 tumor, 55
 maligno, 143

U

úlceras
 duodenal, 90
 gastroduodenal, 171
 péptica, 86, 87

V

vancomicina, 254, 256, 258
Veillonella, 62, 63, 77, 89, 131, 133,
 144, 171, 208
dispar, 27
parvula, 27
Veillonellaceae, 110, 134, 136
Verrucomicrobia, 119, 124, 266,
 268
 VIH, 256
 virus
 de Epstein-Barr, 143, 256
 de la hepatitis

B, 143, 256
C, 132, 143, 256
de la inmunodeficiencia humana,
56, 143, 256
del herpes humano, 143
del papiloma humano, 143
vitamina

A, 245
K, 39, 134, 245
vitíligo, 55, 56

X

Xanthobacteriaceae, 77



Jesús Kazuo
Yamamoto Furusho



Miguel Ángel
Valdovinos Díaz

Microbiota y microbiomaterapia en gastroenterología tiene como objetivo presentar los avances recientes en el conocimiento de la composición y las funciones de la microbiota en condiciones de salud, sus alteraciones en estados de enfermedad y las herramientas terapéuticas que permiten modificar o modular los microorganismos intestinales. En estas tres secciones destacados investigadores nacionales y extranjeros discuten la ecología de la microbiota intestinal, su desarrollo en diferentes etapas de la vida, los factores que impactan la composición de microorganismos y las técnicas para su estudio y análisis. Asimismo, se detalla el concepto de disbiosis y su papel patogénico en diversas enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Finalmente, se discuten las evidencias científicas acerca del uso de dietas, pre, pro, sin y posbióticos, el trasplante de microbiota fecal y otras terapias basadas en microorganismos en los trastornos digestivos.

Este libro está dirigido al médico general y al especialista, así como a los profesionales de la salud interesados en aprender el papel de la microbiota intestinal en la salud y las enfermedades del aparato digestivo.

Los autores deseamos que esta obra contribuya a una mejor atención de los pacientes con trastornos gastrointestinales.

ISBN 978-607-741-341-7



9 786077 413417

www.editalfil.com