



Microbiota en el paciente quirúrgico del aparato digestivo: diagnóstico y manejo

Microbiota no Paciente Cirúrgico do Aparelho Digestivo: Diagnóstico e Manuseio

Microbiota in the Surgical Patient of the Digestive System: Diagnosis and Treatment

Dan L. Waitzberg¹

Recibido: 12 de mayo de 2019. Aceptado para publicación: 29 de junio de 2019.
Publicado en línea: 11 de julio de 2019 / *Published Online: July 6, 2019 / Postado online: 11 de julho 2019*

Resumen

Existe una relación íntima y de doble vía entre nuestro microbioma y el genoma. La normobiosis corresponde a aquella situación en la que las bacterias comensales y simbiotas se encuentran en equilibrio con las enteropatógenas. En la normobiosis nos beneficiamos en términos de reforzamiento de la barrera intestinal, tolerancia inmunológica y de la producción de un enorme número de moléculas sintetizadas por la microbiota intestinal. La disbiosis, donde prevalecen las bacterias enteropatógenas sobre las simbióticas y comensales se relaciona con condiciones adversas, como dieta inadecuada, sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol, estrés físico y emocional, enfermedades, uso de antibióticos y otros medicamentos. En la disbiosis, aumenta la permeabilidad intestinal, puede ocurrir traslocación de microorganismos y moléculas inadecuadas y se establece una respuesta inflamatoria cuya intensidad puede depender del tipo e intensidad de la prevalencia de bacterias patógenas. Con eso se pierde el beneficio de la normobiosis.

La composición de la microbiota intestinal puede estar alterada en el paciente quirúrgico del aparato digestivo por razones inherentes al paciente, al procedimiento y a la propia microbiota. Las intervenciones con prebióticos, probióticos y simbióticos pueden ser útiles en la reducción de la morbilidad postoperatoria. Con el enorme desarrollo de los conocimientos en esta área, el cirujano, al conocer las alteraciones y la modulación de la microbiota y su metagenómica, podrá beneficiar, en mucho, a sus pacientes.

Palabras clave: microbiota, cirugía, probióticos.

Summary

There is an intimate and two-way relationship between our microbiome and the genome. The normobiosis corresponds to the situation in which the commensal and symbiotic bacteria are in balance with the enteropathogenic bacteria. In normobiosis we benefit in terms of strengthening the intestinal barrier, immunological tolerance and the production of a huge number of molecules synthesized by the intestinal microbiota. The dysbiosis, where the enteropathogenic bacteria prevail over the symbiotic and commensal, is related to adverse conditions, such as inadequate diet, sedentary lifestyle, tobacco and alcohol consumption, physical and emotional stress, diseases, use of antibiotics and other medications. In dysbiosis, intestinal permeability increases, translocation of microorganisms and inappropriate molecules may occur and an inflammatory response is established whose intensity may depend on the type and intensity of the prevalence of the pathogenic bacteria. With this the benefit of normobiosis is lost.

The composition of the intestinal microbiota may be altered in the surgical patient of the digestive system for reasons inherent to the patient, the surgical procedure and the microbiota itself. Interventions with prebiotics, probiotics and symbiotics may be useful in reducing postoperative morbidity. With the enormous development of knowledge in this area, the surgeon, knowing the alterations and the modulation of the microbiota and its metagenomics, will be able to greatly benefit his patients.

Keywords: microbiota, surgery, probiotics.

Resumo

Existe uma relação íntima e de duplo sentido entre o nosso microbioma e o genoma. A normobiose corresponde àquela situação em que as bactérias comensais e simbióticas estão em equilíbrio com as bactérias enteropatógenas. Na normobiose nós beneficiamos em termos de fortalecimento da barreira intestinal, tolerância imunológica e produção de um grande número de moléculas sintetizadas pela microbiota intestinal. Na disbiose, as bactérias enteropatógenas prevalecem sobre o simbiótico e as comensais, surge em condições adversas tais como, má alimentação, sedentarismo, consumo de tabaco e álcool, estresse físico e emocional, doenças, antibióticos e outros medicamentos. Em disbiose, aumenta a permeabilidade intestinal, podendo ocorrer a translocação de microorganismos e moléculas, originando uma resposta inflamatória cuja intensidade vai depender do tipo e intensidade da prevalência de bactérias patógenas. Sendo perdido os benefícios da normobiose.

A composição da microbiota intestinal pode estar alterada no paciente cirúrgico do aparelho digestivo por motivos inerentes ao paciente, ao procedimento e a própria microbiota.

Intervenções com prebióticos, probióticos e simbióticos podem ser úteis na redução da morbidade pós-operatória. Com o enorme desenvolvimento do conhecimento nessa área, o cirurgião, conhecendo as alterações e a modulação da microbiota e de sua metagenômica, poderá atuar beneficiando seus pacientes.

Palavras-chave: microbiota, cirurgia, probióticos.

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ganep Nutrição Humana, São Paulo, Brasil.

Dan L. Waitzberg,
dan.waitzberg@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La aplicación de técnicas de secuenciación genética para evaluar la composición del microbioma humano, significó un avance extraordinario en la comprensión de la relación íntima y de doble vía entre nuestro microbioma y genoma⁽¹⁾.

El intestino, en especial el grueso, contiene la mayor cantidad de bacterias de nuestro microbioma que interactúa con nosotros en la dependencia de la dieta, el estilo de vida y la genética⁽¹⁾. Esta interacción sucede en el intestino, aunque también tiene repercusión sistémica, en forma de ejes que involucran el intestino y su microbiota, el hígado, páncreas, cerebro, pulmón, hueso y los sistemas inmunológico y endocrino, entre otros⁽²⁾.

En condiciones adecuadas de convivencia encontramos la situación de normobiosis, donde las bacterias comensales y simbioses se encuentran en equilibrio con las enteropatógenas. En la normobiosis nos beneficiamos en términos de reforzamiento de la barrera intestinal, tolerancia inmunológica y de la producción de un enorme número de moléculas sintetizadas por la microbiota intestinal⁽²⁾.

Sin embargo, en condiciones adversas, como dieta inadecuada, sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol, estrés físico y emocional, enfermedades, uso de antibióticos y otros medicamentos, entre otros condicionantes, podemos encontrar una situación de disbiosis, donde prevalecen las bacterias enteropatógenas sobre las simbióticas y comensales. En la disbiosis, aumenta la permeabilidad intestinal, puede ocurrir traslocación de microorganismos y moléculas inadecuadas y se establece una respuesta inflamatoria cuya intensidad puede depender del tipo e intensidad de la prevalencia de bacterias patógenas. Con eso se pierde el beneficio de la normobiosis⁽³⁾.

En la práctica, la composición de la microbiota intestinal puede ser obtenida a través de la secuenciación del gen 16S rRNA. Una muestra fecal, tiene en su DNA extraído, sin productos contaminantes, la secuencia en sus regiones hipervariables del gen. Posterior a la detección de las secuencias se realiza el montaje y análisis de los datos, lo que permite clasificar las bacterias en *phylum*, clase, orden, familia, género y especie (cerca de 50 %).

El mayor conocimiento de la composición de la microbiota bacteriana intestinal permite establecer asociaciones entre las diferentes firmas microbiológicas en la salud y en la enfermedad. La adición de la metabolómica – análisis de los metabolitos – permitió identificar los miles de moléculas pequeñas producidas

por las bacterias intestinales, las cuales interactúan con nuestro metabolismo y genes. La unión del metaboloma bacteriano con el nuestro puede ser entendida como el metaboloma sistémico. Con ello se progresó en el entendimiento de mecanismos por los cuales la microbiota interactúa con el huésped en las diferentes condiciones de salud y enfermedad⁽⁴⁾.

En el periodo preoperatorio, por ejemplo, se observó alteración de la microbiota intestinal en pacientes con cáncer de colon, así mismo se encontró aumento de la diversidad microbiana en mucosa y abundancia diferencial de tasas bacterianas específicas cuando se comparó con individuos controles sin cáncer. Los microorganismos patógenos presentes en la boca están representados en los tumores de colon y tienden a concurrir en forma simultánea. Se destaca la mayor presencia de *Peptostreptococcus*, en la mucosa intestinal y heces, que podría convertirse en un biomarcador de cáncer colorrectal⁽⁵⁾.

Conocer y modular la microbiota intestinal puede ayudar a reducir riesgos y contribuir a alterar el curso clínico de algunas enfermedades⁽⁶⁾.

El enfermo quirúrgico es diferente en particular, porque para el tratamiento de su enfermedad sufrirá un trauma anestésico-quirúrgico cuya evolución desfavorable puede ser atribuida a alteraciones en la microbiota intestinal. Se acepta que en condiciones normales la microbiota intestinal contribuye a la resistencia contra microorganismos patógenos. Aunque el estrés fisiológico de la lesión quirúrgica sobre el tracto gastrointestinal puede modificar la cantidad y la función de la microbiota intestinal en un individuo enfermo⁽⁶⁾.

Poco se sabe, todavía, sobre la condición de la microbiota en el periodo postoperatorio, sin embargo, es posible que, como consecuencia del trauma, las bacterias intestinales se tornen más virulentas y contribuyan al desarrollo de complicaciones quirúrgicas. Las alteraciones fisiológicas del estrés quirúrgico en asociación con la limpieza intestinal del colon, uso profiláctico de antibióticos, tipo y duración de la intervención quirúrgica, hipoxia, y falta de nutrientes en la luz intestinal pueden modificar el equilibrio microbiano intestinal. En particular la limpieza exhaustiva del colon está asociada a reducción de la capa de moco, disminución de la producción de ácidos grasos de cadena corta, modificación del pH intraluminal y aumento de proteobacterias⁽⁶⁾.

Existen factores asociados al huésped en el periodo intraoperatorio como son la condición de isquemia y reperfusión, y la presencia de catecolaminas en función de la respuesta orgánica al trauma. En el intestino puede ocurrir disminución de la producción de moco, y

diferentes consecuencias en el manejo, resección y restitución epitelial de las anastomosis del tracto digestivo⁽⁷⁾. Experimentalmente se observó que, aunque transitoria, la isquemia durante la anastomosis intestinal reduce la cantidad de moco intestinal⁽⁸⁾.

La isquemia intestinal también puede activar las sustancias adenosina y dinorfina que, a su vez, son presionadas por las bacterias a través de los sensores tipo *sensum quorum o quorum sensing*. En este caso la *Pseudomonas aeruginosa* se convierte en un fenotipo más agresivo. Así, aumenta su actividad de degradación de colágeno y promueve mayor permeabilidad intestinal en las uniones densas de las células epiteliales intestinales.

Algunos medicamentos también pueden contribuir a modificar el comportamiento de las bacterias. Un ejemplo es la morfina que modifica en forma negativa el fenotipo de la *P. aeruginosa* para degradar moco y reducir la integridad epitelial⁽⁹⁾.

En la mayoría de los casos, solutos químicos, producidos durante la realización de la anastomosis intestinal, atraen microbios y células inmunes hacia el sitio, y envían señales que inducen cambios fenotípicos en *Pseudomonas* y *Enterococcus*⁽⁹⁾.

En situaciones de disección difícil, como en el caso de la remoción de cánceres puede ocurrir, en el intraoperatorio, pérdida de sangre que exige transfusión y provocar la liberación de señales compensatorias en el huésped con manifestación local en el área operatoria. La microbiota local es capaz de captar estas señales y procesarlas de manera que aumenta su capacidad de adherencia al tejido y aumenta su producción de colagenasa. En la etapa subsecuente esta modificación puede estar asociada a la dehiscencia producida por bacterias⁽¹⁰⁾.

Las bacterias *Enterococcus faecalis*, altamente prevalentes en la anastomosis intestinal, producen la enzima gelatinasa que degrada colágeno y activa metaloproteinasas de matriz intestinal, capaces de degradar colágeno y contribuir a la dehiscencia de la anastomosis⁽¹¹⁾.

¿CÓMO LOS CIRUJANOS DEL APARATO DIGESTIVO PUEDEN CONTRIBUIR A LA REDUCCIÓN DE LA PRESENCIA DE UNA DISBIOSIS EN SUS PACIENTES?

En el preoperatorio se podría evitar la preparación del colon, cuando sea posible, y redefinir el uso de antibióticos profilácticos por sus consecuencias perjudiciales para la microbiota residente.

En el periodo intraoperatorio mantener siempre una técnica quirúrgica depurada, evitar sangrado y transfu-

siones sanguíneas, manipular los tejidos con delicadeza, ejecutar anastomosis digestivas dentro del mayor nivel técnico y optar, siempre que sea posible, por vías de acceso menos traumáticas y de menor impacto inflamatorio.

Entre las diferentes posibilidades de modificar la composición de la microbiota intestinal se destacan los prebióticos, probióticos y simbióticos, cuyo consumo ha aumentado en la última década en forma exponencial.

Según la FAO/WHO los probióticos son organismos vivos, que ingeridos en la cantidad adecuada proporcionan beneficios para la salud del huésped⁽¹²⁾. En Brasil, los probióticos, en general, están incluidos por la ANVISA en la categoría de alimentos. Entre sus mecanismos de acción se pueden citar: competencia por la nutrición, bioconversión de nutrientes, por ejemplo, la conversión de azúcar en ácido láctico, cambia el ambiente intestinal inhóspito a bacterias patogénicas que prefieren medios más alcalinos; producción de sustratos, entre ellos, vitaminas B y K, y ácidos grasos de cadena corta; antagonismo directo para la producción de sustancias bactericidas (bacteriocinas); exclusión competitiva; reducción de la inflamación, promoción de la tolerancia inmunológica y modulación del sistema inmune.

Es de suma importancia conocer la especie y la cepa de cada probiótico que se pretende utilizar, toda vez que los probióticos del mismo género, aunque de especies diferentes, están asociados a distintos efectos en el organismo humano. La cepa garantiza la seguridad del probiótico y la obtención del efecto deseado.

Las bases fisiopatológicas y clínicas para el uso de probióticos en cirugía se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Bases fisiopatológicas y clínicas para el uso de probióticos en cirugía

Bases fisiopatológicas	Bases clínicas
Mejora la disbiosis intestinal	Reducción de la incidencia de complicaciones postoperatorias
Refuerza la barrera intestinal con reducción de la permeabilidad intestinal	Mejora la calidad de vida
Modulación del sistema inmunológico	Reducción de la necesidad de antibioticoterapia
Tiene efectos sistémicos favorables	Reducción del tiempo de hospitalización
Reducción potencial de la dehiscencia de la anastomosis	
Reducción potencial del riesgo de recidiva local del cáncer	

La oferta de probióticos (*Bifidobacterium lactis* Bl-04 y *Lactobacillus acidophilus* NCFM) en el preoperatorio de pacientes con cáncer colorrectal modificó la flora microbiana típicamente asociada. Se observó aumento de bacterias productoras de butirato en el tejido intestinal. Este estudio sugiere que los probióticos pueden manipular la disbiosis microbiana del cáncer colorrectal⁽⁵⁾.

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) definió los prebióticos alimentarios como ingredientes selectivamente fermentados, que resultan en alteraciones específicas en la composición y actividad de la microbiota gastrointestinal, y proporcionan beneficios para la salud del huésped⁽¹³⁾. Entre ellos se destacan los fructooligosacáridos (FOS) que pueden estimular el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos benéficos en el colon.

Los simbióticos consisten en productos que combinan en una misma formulación los prebióticos y probióticos. En Brasil, por ejemplo está disponible la mezcla de FOS con *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium lactis*, formulación que estudiamos, en el preoperatorio de cirugía de cáncer colorrectal.

De hecho, un estudio doble ciego, aleatorio y randomizado de 73 pacientes candidatos a cirugía para la remoción de cáncer colorrectal, fueron separados en grupo control y simbiótico. El último tuvo consumo de dos sobres de simbiótico, durante el periodo preoperatorio por 7 días. Hubo menor asociación con menores niveles de marcadores inflamatorios, menor tasa de complicaciones quirúrgicas, menor uso de antibióticos, menor tiempo de hospitalización y ausencia de mortalidad comparado con el grupo control⁽¹⁴⁾.

El uso de probióticos y simbióticos en cirugía electiva fue evaluado por un metaanálisis⁽¹⁵⁾ que verificó la presencia de menos infecciones, antibioticoterapia y menos sepsis postoperatoria y por ende menos días de hospitalización.

En resumen, la composición de la microbiota intestinal puede estar alterada en el paciente quirúrgico del aparato digestivo por razones inherentes al paciente, al procedimiento y a la propia microbiota.

Las intervenciones con prebióticos, probióticos y simbióticos pueden ser útiles en la reducción de la morbilidad postoperatoria.

Con el enorme desarrollo de los conocimientos en esta área, el cirujano, al conocer las alteraciones y la modulación de la microbiota y su metagenómica, podrá beneficiar, en mucho, a sus pacientes.

Financiación

El presente artículo no tuvo financiación.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016; 14(8): e1002533.
2. Ranjan R, Rani A, Metwally A, et al. Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. Biochem Biophys Res Commun. 2016; 22;469(4):967-77.
3. Nieuwdorp M, Giljamse PW, Pai N, et al. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. Gastroenterology. 2014;146(6):1525-33.
4. Cani PD. Gut microbiota - at the intersection of everything? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14(6):321-2.
5. Hibberd AA, Lyra A, Ouwehand AC, et al. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. BMJ Open Gastroenterol. 2017; 3;4(1):e000145.
6. Krezalek MA, Skowron KB, Guyton KL, et al. The intestinal microbiome and surgical disease. Curr Probl Surg. 2016; 53(6):257-93.
7. Gershuni VM, Friedman ES. The Microbiome-Host Interaction as a Potential Driver of Anastomotic Leak. Current Gastroenterology Reports. 2019.
8. Ferraro FJ, Rush BF, Simonian GT, et al. A comparison of survival at different degrees of hemorrhagic shock in germ-free and germ-bearing rats. Europe PMC. 1995; 4(2):117-0.
9. Babrowski T, Holbrook C, Moss J, et al. Pseudomonas aeruginosa virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration. Ann Surg. 2012; 255(2):386-93.
10. Gaines S, Shao C, Hyman N, Alverdy JC. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery. Br J Surg. 2018 Jan;105(2):e131-e141. doi: 10.1002/bjs.10760.
11. Guyton K, Alverdy JC. The gut microbiota and gastrointestinal surgery. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2017; 14: 43-54.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S. 2014. 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. 11(8): 506-14.

13. Gibson GR, et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *IFIS Functional Foods Bulletin*. 2011;7:1-19.
14. Polakowski CB, Kato M, Preti VB, Schieferdecker MEM, Ligocki Campos AC. Impact of the preoperative use of synbiotics in colorectal cancer patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition*. 2019; 58:40-6.
15. Kinross JM, Markar S, Karthikesalingam A, Chow A, Penney N, Silk D, Darzi A. A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Mar;37(2):243-53.