



ACTA DE LA SESIÓN DEL 8 DE ABRIL DE 2015

Simposio

“Microbiota/ microbioma intestinal y trasplante fecal”

Para iniciar la sesión, el Dr. Graue agradeció al Dr. Schmulson la organización del simposio en la que se tratará un área nueva en la medicina, que tiene gran potencialidad.

Introducción-Dr. Max Julio Schmulson Wasserman

El Dr. Schmulson agradeció a la ANM la oportunidad para presentar el tema de la microbiota y el trasplante de materia fecal (TMF) en el tratamiento de algunas patologías digestivas. Comentó que se trata de un tema de vanguardia y en el que somos pioneros en Latinoamérica. Posteriormente hizo un breve esbozo curricular de los ponentes.

Generalidades: Definiciones, clasificación taxonómica*.- Dra. Yolanda López Vidal, subdirectora de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM, Profesor Titular y miembro del SIN, nivel 3.

La microbiota se define como la comunidad de bacterias que viven en un nicho determinado, mientras que el término microbioma se puede considerar sinónimo, pero tiene una connotación más ligada a la función que dicha microbiota tiene para el organismo en el que habita, específicamente el humano.

La Dra. López Vidal presentó que el área del estudio del microbioma humano se inicia en el año 2000 con el reporte de la secuencia del genoma humano, pues aparecieron en la secuencia gran cantidad de genes de procariontes importantes que no se explicaba



por qué aparecían asociados a la información genética del hombre . Si en ese año se marca el inicio del estudio del microbioma humano, es de resaltar que en el lapso de 15 años, se pueden encontrar más de 800 artículos, buscando el término “microbioma humano y enfermedad”. Se considera que actualmente se publican alrededor de 40 artículos mensuales sobre el microbioma humano.

Para el desarrollo de esta área científica se requirió el desarrollo tecnológico de tres áreas, la computación y el análisis de grandes volúmenes de datos; las técnicas de secuenciación masiva, así como la posibilidad de obtención de muestras en condiciones adecuadas. Se requiere también la aplicación de varias “omics” (genomics, proteomics, metabolomics, etc.) Se ha generado una disciplina que podemos llamar “Predictive Microbial Biology” en la que se estudian diversos aspectos, como las redes regulatorias, entre otras.

La microbiota humana consta de un máximo de 10^{14} especies, que no se reparten de manera homogénea en el cuerpo. En la boca tenemos 10^3 especies, mientras que en el estómago hay 10^8 y llegan a ser 10^{14} /gramo de heces en el intestino.

Existe una enorme diversidad de especies, pero las que predominan son: actinobacterias, firmicutes, bacteroides, y proteobacterias.

La Dra. López Vidal comentó que los microorganismos nos habitan desde el momento de nacer y que el perfil de bacterias que cada individuo tiene es muy característico, depende, entre otros factores de la vía de canal del parto. La microbiota además se va estabilizando a lo largo de la vida de cada individuo.

Por otra parte el perfil de las bacterias no es igual en los distintos tejidos, ni en distintas áreas del cuerpo, por ejemplo hay gran variación si se toman muestras de la piel. Así pues, en la parte superior del cuerpo hay más *Corynebacterium*, proteobacterias, y actinobacterias y el tipo de géneros que se encuentran no es igual en el frente del cuerpo que en la espalda. Por otra parte, en las heces fecales es en donde existe una mayor cantidad y diversidad de microorganismos; las especies que predominan son *Bacteroides*, *Firmicutes*, cianobacterias y *Bordetella*.



Es interesante, mencionó la Dra. López Vidal, que aunque las bacterias presentes en cada tejido tienen diversos metabolismos, el metabolismo de todo el microbioma es independientemente de las variaciones en las proporciones de los cuatro principales grupos de bacterias; así pues, en un individuo sano el metabolismo permanece constante. Esta situación nos habla de una redundancia de genes y proteínas que participan en el metabolismo microbiano (que interviene en la producción de vitaminas, y en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas).

Otro ejemplo que presentó la Dra. López Vidal es el del epitelio intestinal, en el que habitan entre 10^{12} y 10^{14} bacterias. La microbiota está estructurada y los distintos tipos de microorganismos ocupan estratos diferentes en el intestino. Por ejemplo el género *Clostridium* está en la zona con un menor nivel de oxígeno. Así pues, son las propias bacterias en gran medida son las responsables de mantener el equilibrio.

El microbioma intestinal tiene un papel fundamental en los siguientes procesos:

- Fermentación de carbohidratos
- Modulación de la motilidad intestinal
- Inmunomodulación.
- Generación de alergias.

Adicionalmente, como se verá en las presentaciones posteriores, el microbioma juega un papel fundamental en diversas patologías, incluida la DT2 (ver acta de la sesión de la ANM del 25 de febrero de 2015). Es claro además, por los resultados que hay en la literatura, que la dieta y el sobrepeso están relacionados no sólo con el tipo de bacterias que hay en el microbioma intestinal (ver acta de la sesión de la ANM del 25 de febrero de 2015), sino con la epigenética (características no codificadas en la secuencia del genoma, pero que pueden resultar en caracteres heredables). Resaltó que en adultos y niños con peso normal hay una mayor proporción de firmicutes, y que cuando hay sobrepeso u obesidad se rompe esta proporción. Cuando hay una ingesta exagerada de carbohidratos, aumentan las *Prevotellas* (bacteriodetes) intestinal (ver acta de la sesión de la ANM del 25 de febrero de 2015).



Comentó, por otra parte que hay cambios fisiológicos o patológicos en los que están involucrados cambios del microbioma y dio algunos ejemplos de alteración en la piel, alteración nutricional, inflamación, e inmunomodulación.

Resaltó que uno de los mayores problemas relativos al microbioma y la enfermedad, es el uso de antibióticos, ya que la microbiota normal está constituida por bacterias sensibles. Por esto, cuando se aplica un tratamiento de antibióticos, se modifica la población de bacterias, eliminándose algunos linajes; esta eliminación de poblaciones es transitoria en algunos casos, pero se ha encontrado que en el caso de ciertas especies bacterianas puede no haber repoblación incluso por años. En el contexto del papel tan importante que se ha encontrado para el microbioma en diferentes procesos fisiológicos y patológicos se puede entender la gravedad de la pérdida de linajes bacterianos.

Para finalizar la Dra. López Vidal resaltó algunos retos que afrontamos en esta área; entre ellos están:

- Formar un capital humano en el área de la salud con conocimientos en el área del microbioma y como se trata de un área tan nueva en la que hay una intensa investigación científica, es importante que el capital humano formado interactúe intensamente con los investigadores.
- Generar mecanismos de difusión del conocimiento para que se puedan aplicar para beneficio de la población.
- Ya que muchos de los resultados se han generado usando modelos animales, es necesario que sean validados y correlacionados con estudios en sujetos humanos.
- Hay que estudiar la asociación de enfermedades y el microbioma, en distintas circunstancias y patologías, ya que es un campo que apenas se inicia.
- Establecer programas de investigación para estudiar las comunidades bacterianas del microbioma, poniendo especial interés en desarrollar los métodos de cultivo, ya que la mayoría de las bacterias que pertenecen a estas comunidades no son cultivables.



Microbiota/microbioma intestinal y trasplante fecal en infección por *C. difficile.-** Dr. Samuel Ponce de León. Jefe de la División de Investigación de la Facultad de Medicina, Profesor Titular, SNI 3

de Medicina, Profesor Titular, SNI 3

Inició su intervención resaltando que esta área ha tenido un auge impulsada por el desarrollo científico y tecnológico en el área de la genómica, principalmente; ya que estos avances científicos permitieron “ver” a la población de microorganismos que están asociados a distintas partes del cuerpo. Este avance científico y tecnológico generó resultados insólitos, un ejemplo de estos resultados es precisamente el Trasplante de Materia Fecal (TMF).

Para ilustrar el potencial del TMF, el Dr. Ponce de León presentó un caso clínico de un adulto de 65 años con obesidad, que se sometió a un tratamiento hospitalario de antibióticos por una infección intestinal asociada a la presencia de divertículos.

El paciente se recuperó, pero después de varias semanas volvió a recaer con diarrea con moco y sangre que fue tratada nuevamente con antibióticos y se le diagnostica que tiene una infección de *Clostridium difficile* O27. En total el paciente tuvo 4 recaídas que fueron tratadas con diferentes antibióticos; después de la tercera recaída se queda con vancomicina de manera crónica, pero al suspenderlo regresa el cuadro de diarrea. Ocho meses después del diagnóstico inicial de *C. difficile*, se le hace un TMF y a los 3 días está bien, sin volver a presentar recaídas. Este caso permite ver por una parte la dificultad de tratar con antibióticos las infecciones por *C. difficile*, en especial la cepa O27 que es productora de toxinas y por otra el enorme potencial del TMF para tratar estos casos. Los antibióticos no son efectivos, ya que se forman esporas que no son afectadas por este tipo de compuestos.

El reconocimiento del riesgo de las infecciones por *C. difficile*, es un fenómeno reciente, como se puede observar al ver que no es hasta el año 2013 cuando se reportó por el sistema de Control de Infecciones de los EUA que estas infecciones representaban una amenaza de gran importancia para la salud.

El Dr. Ponce de León comentó que las mujeres blancas de más de 65 años son los individuos que presentan un mayor riesgo de contraer las infecciones por *C. difficile*;



que aunque se ha considerado que se trata de una infección nosocomial, no todos los casos están asociados a hospitalización. Una tercera parte de las infecciones por esta bacteria se adquieren en la comunidad, y se piensa que están asociadas al uso de los antibióticos en la agricultura y veterinaria.

Mencionó que los datos epidemiológicos actuales muestran que al año en EUA ocurren 453 mil casos con 83% de recurrencia, y su tratamiento cuesta un millón de dólares. En el caso de México se puede ver el gran cambio en la prevalencia de las infecciones por esta bacteria al considerar los siguientes datos: En 1991 se analizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) los organismos causantes de diarreas nosocomiales, ya que hubo una alta incidencia de estos cuadros, y en todas las muestras analizadas no se encontró *C. difficile* productor de toxina; mientras que de enero de 2011 a 2015 hay gran prevalencia de infecciones causadas por esta bacteria, alrededor de 40 casos por mes (esta situación no es privativa del INCMNSZ)

Comentó que distintas cepas de *C. difficile* pueden causar distintas patologías que van desde el llamado portador asintomático que presenta si acaso síntomas leves; hasta las infecciones por cepas como la O27 que producen altos niveles de toxina, y producen colitis pseudomembranosa que puede llegar a perforar el intestino y causar septicemia. Asimismo comentó que existe un riesgo 15-30% de contraer una infección por *C. difficile*, que de estos casos la probabilidad de tener una primera recurrencia es de 45%, y que el 60% de estos casos tendrán una segunda recurrencia.

Comentó que adicionalmente a la baja efectividad del tratamiento de antibióticos para resolver las infecciones de *C. difficile* (por la formación de esporas, como ya se mencionó), el tratamiento de antibióticos reduce la diversidad de la microbiota intestinal y algunas especies desaparecen por años de esta población, como presentó la Dra. López Vidal.

Actualmente el tratamiento de elección para las infecciones causadas por *C. difficile* es metromidazol y vancomicina (antibiótico de acción luminal), pero como ya se



mencionó, el tratamiento es poco efectivo. Asimismo, el consumo de probiótico presenta también una baja efectividad.

Comentó que por lo que respecta al TMF para recuperar el microbioma, no es una situación totalmente novedosa, que en veterinaria es una práctica no rara y que se ha reportado que desde hace muchos años se practica en China se usa como tratamiento por un médico. Además hay un reporte desde 1696 en el que se practicó este procedimiento por un alemán y en la segunda guerra mundial, se sabe que los beduinos trataban la diarrea con heces de camellos.

Sin embargo los reportes eran esporádicos, pero ante la gravedad de los cuadros y recurrencia de la diarrea nosocomial por *C. difficile* se planteó la revisión sistemática de la efectividad del tratamiento de las infecciones por esta bacteria usando TMF. El Dr. Ponce de León relató dos estudios en los que se evaluó la efectividad del TMF para tratar las infecciones de *C. difficile*.

En uno de estos estudios, se analizaron 70 casos en los que se practicó TMF en 5 hospitales, y se encontró que el 64% se curaron. Cuando se hizo una clasificación de los enfermos según la cepa que causaba la infección se encontró que el 100% de los casos que no tenían la cepa O27 se curaron mediante el TMF, mientras que la efectividad bajó al 89% de los enfermos que tenían la cepa O27, y hubo dos decesos.

La otra revisión sistemática reportó que de 844 caso estudiados hubo un 91% de curación.

Estos estudios muestran que el TMF es un procedimiento con una morbilidad y mortalidad muy baja, pero existe el riesgo de causar una perforación intestinal en algunos pacientes, sobre todo en aquellos que ya tienen un padecimiento muy avanzado, y esto pudiera causarles la muerte.

Para conocer cuál es la percepción entre el público de la práctica de TMF, se exploró por Facebook la aceptación y se encontró gran desconocimiento del tema, esto genera una resistencia natural que tiene que ser atendida. Por otra parte para la utilización regular del TMF para el tratamiento de infecciones por *C. difficile* y otras bacterias que no se pueden erradicar mediante el tratamiento por antibióticos, se requiere contar con una



gran organización que permita darles una mejor oportunidad a los pacientes así tratados.

Para terminar el Dr. Ponce de León relató que para poder implementar los requerimientos básicos para practicar los TMF se creó el Centro Nacional de Microbiota/Microbioma (CNRMM) en la Facultad de Medicina (FM) de UNAM, mediante un financiamiento semilla. Este Centro Nacional de Referencia contempla distintos procesos, entre los que destacan la selección de donadores; la elaboración de un protocolo para llevar a cabo esta selección que involucra el de hacerles por lo menos tres análisis para descartar la presencia de patógenos, el estudio de los métodos de conservación de las muestras, así como los procedimientos para llevar a cabo la intervención; y por último el seguimiento de los pacientes.

Microbiota/microbioma y trasplante fecal intestinal en el Síndrome de Intestino Irritable y otros trastornos gastrointestinales*.- Dr. Max Julio Schmulson Wasserman. Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la UNAM adscrito a la Unidad de hepatología de Hospital General de México.

Al iniciar su intervención el Dr. Schmulson mencionó que la composición bacteriana está íntimamente relacionado con el funcionamiento del intestino, además de que para el buen funcionamiento intestinal intervienen diversos factores, entre los que se encuentran las alteraciones nerviosas (lo que se ha denominado el eje cerebro-intestino).

El Síndrome del Intestino Irritable (SII) es un trastorno funcional intestinal, en el que no hay cambios bioquímicos. Se caracteriza por la presencia de diarrea, estreñimiento, y gases. No hay marcadores biológicos que se asocian a este síndrome y la incidencia a nivel global es de entre 10 y 20%, mientras que en México es del 16%.

La etiología de este padecimiento es multifactorial, se han propuesto como causas alteraciones inmunológicas y puede presentarse como un padecimiento post-infeccioso. Asimismo asociados al SII se han reportado cambios en la microbiota; una



propuesta considera que en ciertas condiciones inflamatorias, las bacterias del lumen pasen a la mucosa, y esto desencadene que se genere el SII.

En el post-infeccioso se da un cambio en el microbioma. *Campylobacter jejuni*, después de 6 meses de la infección..

El Dr. Schmulson presentó un estudio de casos y controles en el que se analizó la relación de la composición del microbioma y la presencia del SII. En este estudio los pacientes se separaron en 4 grupos, con 11 o 12 miembros y se concluyó que sí hay correlación entre la alteración de la microbiota y este padecimiento. Sin embargo, los hallazgos son diferentes en cuanto a los cambios específicos de la microbiota, esto puede deberse a que hay muchos factores que intervienen en el desarrollo del SII, lo que conlleva a que haya muchos tipos de este padecimiento. No se ha establecido un tratamiento general para el SII, pero se han establecido lineamientos por un organismo que se denomina la Fundación de Roma. Entre los tratamientos utilizados en el tratamiento del SII están los inhibidores de bombas de protones (IBP), antiespasmódicos (se encuentra que el 62% responden al tratamiento con estos compuestos) y antibióticos de acción luminal, aunque sólo el 57% de los pacientes lo toman por el tiempo necesario. Comentó también que específicamente, la Rifaximina (antibiótico luminal), se usa en el SII con buenos efectos.

El Dr. Schmulson pesentó datos sobre el papel del microbioma en el SII. En este sentido comentó que uno de los factores que se han correlacionado con el SII es la sobrepoblación bacteriana y se ha visto que aún cuando se da un tratamiento con IBP que controlan la acidez, se ve esta sobrepoblación. Además se ha visto que la dieta baja en carbohidratos reduce el número de bifidobacterias en SII. Mostró datos que muestran que la administración de probióticos y simbióticos no dan un beneficio a los pacientes con SII, sobre el placebo; que el *bifidobacterium infantis*, normaliza la respuesta inmune intestinal. Si embargo comentó que el uso de una combinación de probióticos modula la actividad cerebral, como se evidenció en un estudio en el que se



mostraban caras con emociones a roedores y a mujeres sanas y se registraba la actividad cerebral (esto muestra la importancia del eje cerebro-intestino).

Resaltó asimismo, que se está usando el TMF para el tratamiento del SII, y que en un estudio donde se vio el efecto de esta intervención (llamada bacterioterapia) en 124 pacientes con SII, se encontró un buen efecto hasta por 12 meses.

Para terminar comentó sobre otras patologías intestinales y su relación con la microbiota, resaltó que se ha encontrado que la carcinogénesis del colon puede ser inducida por disbiosis, el uso de antibióticos y la ingesta de una dieta alta en carnes y grasas. Mientras que la dieta alta en fibra promueve la fermentación bacteriana y protege contra el cáncer de colon.

Otros padecimientos en los que la microbiota tiene un papel muy importante es el caso del cáncer de esófago; comentó que tal es el caso del reflujo gastroesofágico y el síndrome de Barrett, pues se ha visto que al erradicar al *Helicobacter pylori* se altera el microbioma gástrico, aumenta el número de bacterias gram-negativas lo que conlleva un aumento en la producción de exopolisacáridos, lo que causa reflujo gástrico.

Discusión y conclusiones.

La Dra. Raquel Herzog preguntó si hay cambios en la microbiota en distinto tipo de neoplasias de tubo digestivo, empezando desde la boca y llegando a cáncer de páncreas; que si los cambios de microbiota observados en el caso de cáncer de colon son causa o efecto. Contestar a esta última pregunta es muy importante para detectar cambios tempranos. El Dr. Schumlsón le contestó que recientemente se publicó un artículo en la revista Gastroenterology en el que precisamente se cuestiona lo que preguntó la Dra Herzog, por lo que quizá en el futuro se pueda tener pruebas tempranas y saber si cada paciente tiene riesgo o no; que en el caso de México hay una gran oportunidad ya que con la creación del CNRMM de la FM de la UNAM, se planea estudiar el microbioma de pacientes con distintas neoplasias y darles seguimiento.



El Dr. Miguel Cruz comentó sobre el estudio que él lleva a cabo, en el que estudian una población de niños; en este estudio han encontrado que los niños ya no comen alimentos con fibra, y que comparando aquellos con peso normal con los que tienen sobre peso, han encontrado que en los niños obesos aumenta la proporción de firmicutes sobre bacteroidetes en el intestino (ver acta de la sesión de la ANM del 25 de febrero de 2015) ; preguntó sobre la posibilidad de dar les a los niños con sobrepeso yogurts enriquecidos con bacteriodetes para balancear la población. La Dra. López Vidal respondió que se podrían dar yogurts con más bacteriodetes, pero que estas bacterias se suprimirían por no tener las fuentes de energía necesarias presentes en los productos de degradación de la fibra de los alimentos; que en el TMF se injerta toda la población, que realiza la cadena alimenticia en su conjunto y que generan las condiciones de microaerofilia que se requieren para mantener los distintos estratos del microbioma. Asimismo recalcó que es muy importante la educación para que todas las personas ingieran fibra. En este punto también comentó el Dr. Schmulson que hay una colaboración estrecha entre los pediatras y endocrinólogos del Hospital General de México con el personal de la Unidad de la FM en este hospital en la que se estudia si la suplementación con ciertas bacterias tiene un efecto en determinados padecimientos.

El Dr. Enrique Graue le preguntó al Dr. Samuel Ponce de León, cómo se van a guardar el banco de materia fecal en el CNRMM de la FM de la UNAM. A lo que el Dr. Ponce de León contestó que se llevará a cabo una selección cuidadosa de los donadores, tomando muestras en varias ocasiones; las muestras de los donadores seleccionados se van a congelar o mantener en refrigeración, para aplicarlas por cápsulas, sondas o enemas (no se ha encontrado diferencia significativa por la vía de administración). Enfatizó que lo más importante son el padrón de donadores ya que pueden considerarse como proveedores de muestras “en circulación”.

Otras preguntas y comentarios que se plantearon son:

- ¿Qué prevalencia tenemos en México de las enfermedades que pueden ser tratadas por TMF?
- ¿Sabemos cómo evoluciona el trasplante?



- ¿Se ha pensado en el escalamiento del tratamiento, de diferentes patologías mediante TMF?
- Ya que los resultados con los que se cuenta son por el estudio de poblaciones anglosajonas, ¿se tienen planeado estudiar que pasa en el caso de los mexicanos?
- Se hizo un estudio sobre las infecciones de *Giardia* en Escandinavia, siguieron a la población hasta dos años y encontraron que la *Giardia* cambia la microbiota.

Algunas de las respuestas y comentarios que se hicieron por los presentadores de ponencias en la sesión son:

- El SII es el primer motivo de consulta al gastroenterólogo y está entre las 5 causas más frecuentes de consulta a médicos generales. Se diagnostican alrededor de 20 casos de infecciones por *C. difficile* en un hospital al mes.
- Se está iniciando un proyecto de secuenciación masiva de la microbiota del mexicano, usando la microbiota intestinal tanto de individuos sanos como enfermos de SII e infectados con *C. difficile*. Actualmente no se tienen datos de otros países de Latinoamérica.
- En la selección de los donantes del CNRMM de la FM de la UNAM, se va a incluir en el análisis de las muestras la presencia de 20 patógenos, incluyendo bacterias y algunos parásitos (también *Giardia*).

Para terminar la sesión el Dr. Graue felicitó al Schmulson por coordinar la sesión y a los presentadores por reseñar un tema tan novedoso y de gran potencial. Dijo estar muy complacido por la presencia de un gran número de jóvenes y los invitó a seguir asistiendo. Asimismo felicitó a la Dra. Ana Flisser, que estaba presente en la sesión por haber obtenido recientemente el Premio CARSO que reconoce su brillante trayectoria.

***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**