

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Flora bacteriana intestinal en pacientes con hepatopatías crónicas

Intestinal bacterial flora in patients with chronic hepatopathies

MsC. Beatriz Ulloa Arias,¹ Dr. José F. Carvajal Beltrán,² MsC. José E. González de la Paz,³ MsC. Miladys Ramos Dinza⁴ y Lic. Héctor L. Mustelier Ferrer⁵

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de II Grado en Gastroenterología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Instructor. Investigador Agregado. Hospital General Clínicoquirúrgico "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

² Especialista en Higiene y Epidemiología. Instructor. Hospital General Clínicoquirúrgico "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

³ Especialista de I Grado en Medicina Hiperbárica y de II Grado en Medicina General Integral. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital Provincial Docente "Dr. Joaquín Castillo Duany", Santiago de Cuba, Cuba.

⁴ Licenciada en Enfermería. Máster en Enfermedades Infecciosas. Instructora. Hospital Provincial Docente "Dr. Joaquín Castillo Duany", Santiago de Cuba, Cuba.

⁵ Licenciado en Enfermería. Instructor. Unidad Provincial de Colaboración Médica, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas se encuentran entre los objetivos priorizados del Ministerio de Salud Pública cubano; sin embargo, los nuevos descubrimientos respecto a su fisiopatología obliga a los profesionales sanitarios a mantenerse informados y actualizados sobre esa materia, con vista a lo cual se realizó una revisión bibliográfica enfocada fundamentalmente hacia la evolución fisiopatológica de la flora bacteriana intestinal como causante de daño hepático y la anatomía y fisiología del sistema hepatobiliar.

Palabras clave: flora bacteriana intestinal, hepatopatías crónicas, enfermedades hepáticas, revisión bibliográfica, evolución fisiopatológica, daño hepático, sistema hepatobiliar

ABSTRACT

The diagnosis and treatment of the hepatic diseases are among the prioritized objectives of the Cuban Public Health Ministry; however, the new findings regarding their pathophysiological oblige the sanitary professionals to be informed and updated on that matter, for that purpose a literature review was carried out mainly aimed at the pathophysiological clinical course of the intestinal bacterial flora that accounts for the hepatic damage, anatomy and physiology of the hepatobiliary system.

Key words: intestinal bacterial flora, chronic hepatopathies, hepatic diseases, literature review, pathophysiological clinical course, hepatic damage, hepatobiliary system

INTRODUCCIÓN

Usualmente existe una estrecha interacción entre el hígado y el intestino. A diario, la gran mayoría de los nutrientes que absorbemos entran a la circulación portal para sufrir un primer paso a través del hígado, a su vez los niveles plasmáticos de muchos de los medicamentos que consumimos dependen de este primer paso hepático.¹

El hígado es el órgano más grande y, desde el punto de vista metabólico, más complejo del cuerpo. Se encuentra íntimamente relacionado con toda la fisiología del organismo y pocas funciones se encuentran fuera de su control y regulación. Sus enfermedades repercuten sobre la mayor parte de las funciones de la economía.

De hecho, el hígado forma una especie de barrera o filtro que se interpone entre el intestino y el medio interno; junto al riñón, constituyen los más valiosos mantenedores de la homeostasis o equilibrio del organismo. Su acción desintoxicante se realiza por medio de la conjugación, oxidación, reducción y acetilación; procesos todos que conducen a que el producto resultante sea de menos toxicidad que el original. Así, conjuga sustancias como el indol, escatol y otras con sulfatos, para formar sulfoconjugados no tóxicos y de rápida eliminación en la orina.^{2, 3}

Bajo condiciones patológicas, este "eje" intestino-hígado puede verse alterado. Las enfermedades hepáticas crónicas pueden llevar a cambios en diferentes funciones del intestino delgado y, a su vez, a enfermedades que afectan al intestino delgado. En especial la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), pueden llevar a disfunción hepática.⁴

La función de las bacterias intestinales y sus productos, como causa de daño hepático, es un proceso que ha sido estudiado durante muchos años. Desde la década del 40, en el siglo pasado, existen trabajos en modelos experimentales en ratas, que indican que el uso de antibióticos permite disminuir el daño hepático generado por sustancias hepatotóxicas como el tetracloruro de carbono o el desarrollo de cirrosis hepática micronodular ante la deprivación de colina.^{4, 5} A pesar de ello, esta relación entre bacterias y daño hepático es, en general, bastante desconocida por los gastroenterólogos.

De hecho, la evidencia apoya fuertemente que la causa del daño hepático radicaría en el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, el cual se define como un aumento del recuento bacteriano a nivel intestinal por sobre 10⁵ UFC/mL. Sin embargo, actualmente se ha mostrado, en estudios efectuados en humanos, que la causa del daño hepático es multifactorial y el SBI constituye una causa importante, pero no única.^{5, 6}

DESARROLLO

El intestino del recién nacido es estéril, pero inmediatamente tras el nacimiento empieza a ser "colonizado" por la flora del medio que le rodea, mediante la vía bucal. La flora tiende a ser similar a la materna, puesto que la mayor parte de las especies se adquieren durante el nacimiento. Alrededor de 2 años después, la flora bacteriana es similar a la del adulto. Esta tiene una gran variabilidad interindividual en su composición y contiene unas 400-500 distintas especies bacterianas.⁷⁻⁹

La flora es más abundante cuanto más distal sea el tramo intestinal, llegando a su máxima concentración en el colon. En el intestino proximal se aíslan fundamentalmente bacterias aeróbicas y grampositivas, mientras que distalmente van haciéndose cada vez más numerosas las bacterias gramnegativas y las anaeróbicas.

Tras pasar la válvula ileocecal, el recuento bacteriano asciende de 10^7 - 10^9 organismos/mL en el íleon terminal y a 10^{10} - 10^{12} organismos/mL en el colon; en este último predominan bacterias anaeróbicas como bacteroides, bifidobacteria o clostridia. La flora colónica normal tiene una relación simbiótica con el individuo, con el empleo de alimentos no digeribles, como fibra, oligosacáridos y otros almidones-resistentes, para la producción de ácidos grasos de cadena corta, que son el sustrato energético preferente para la mucosa colónica. Además, previene la colonización por bacterias patógenas.^{9, 10}

Existen muchos puntos por aclarar aún y que son motivo de estudio en la actualidad. Cada vez son mayores los esfuerzos en busca de una evidencia que demuestre los mecanismos que asocian la flora bacteriana intestinal con el daño hepático; sin embargo, algunos ya han sido aclarados como causantes de lesión hepática.

El síndrome del sobrecrecimiento bacteriano (*small intestine bacterial overgrowth, SIBO*) aparece cuando se altera alguno de los mecanismos reguladores de la flora intestinal y se produce una proliferación de la flora de tipo colónico en el intestino delgado, que ocasiona alteraciones en la digestión y absorción intestinal. Las especies más frecuentemente encontradas en aquellas personas con SIBO son: *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Escherichia coli* y *Lactobacillus*.^{12, 13}

Al respecto, el empleo de fármacos para suprimir la secreción ácido-gástrica o medicaciones antidiarreicas predispone también al SIBO. Otros factores que incrementan el riesgo de SIBO son la presencia de asas ciegas (por ejemplo: en anastomosis tipo Billroth II) y procesos subyacentes como la pseudoobstrucción crónica.

El SIBO tiene un claro impacto negativo en la digestión y absorción de nutrientes, pues las bacterias compiten con los enterocitos por los nutrientes. En el SIBO la flora desconjuga los ácidos biliares e impide la formación de micelas, lo que conlleva a la malabsorción de la grasa, y clínicamente esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles A, D y E. Como la vitamina K es sintetizada por las bacterias intestinales, no se produce déficit. También se produce malabsorción de vitamina B₁₂ y anemia megaloblástica al unirse la cobalamina a las bacterias en el intestino proximal.^{14, 15}

Además, en el SIBO se incrementan análogos inactivos de la vitamina B₁₂ y aumenta el catabolismo de dicha vitamina a cobamidas inactivas por acción de algunas bacterias (*Clostridium*, *Escherichia coli* y *Propionibacterium*). Los niveles de fólico, sin embargo, están normales o elevados, pues los microorganismos son capaces de sintetizarlo. La absorción de hidratos de carbono también se altera en el SIBO debido, sobre todo, al consumo intraluminal y la disminución de disacaridasas locales (lactasa y sucrasa) por el daño a la mucosa causado por las bacterias. Los carbohidratos maldigeridos son los principales causantes del meteorismo y la distensión abdominal. Por último, pueden existir además, aunque infrecuentes, malabsorción proteica y cambios inflamatorios en la mucosa intestinal, lo que aumenta la permeabilidad intestinal y el riesgo de translocación bacteriana y sepsis. También puede provocar otras alteraciones como la esteatosis hepática y exacerbación de la hepatotoxicidad, ligada a nutrición parenteral. El mecanismo se relaciona con la producción de endotoxinas por las bacterias que activan múltiples citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que interfieren con la función de los transportadores de membrana de los hepatocitos.¹⁵⁻¹⁷

También se ha relacionado con el riesgo de neoplasias gastrointestinales, por la producción de sustancias carcinógenas, y en concreto con el cáncer de colon, probablemente por un exceso de ácidos biliares. Las consecuencias clínicas del SIBO son variadas, entre ellas: retraso del crecimiento en niños, malabsorción, datos macroscópicos y microscópicos de inflamación intestinal, sangrado gastrointestinal, translocación bacteriana y endotoxemia, daño hepático y acidosis láctica D.^{18, 19}

Se piensa que el SBI puede aumentar la permeabilidad intestinal y la absorción de endotoxinas. Existe considerable evidencia que demuestra que las endotoxinas pueden inducir esteatohepatitis, especialmente a través de la acción del factor de necrosis tumoral alfa. Por todo lo anterior actualmente se menciona al TNF- α y a las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono como factores claves en esta asociación.²⁰⁻²²

Es importante remarcar que los pacientes con cirrosis hepática poseen altas tasas de sobrecrecimiento bacteriano, las que fluctúan entre 35 y 64 %. Una de las posibles causas para esta asociación es la existencia de una alteración de la motilidad interdigestiva del intestino delgado en este grupo de pacientes. Algunos investigadores^{23, 24} encontraron ausencia de la actividad cíclica del complejo motor migratorio, un aumento de la fase II y un marcado aumento de las contracciones agrupadas.

Lo anterior ha sido confirmado por otros autores, observándose una asociación directa entre la gravedad de la enfermedad hepática y la de las anomalías motoras encontradas.

Como consecuencia de las similitudes histológicas existentes entre la hepatitis alcohólica y la enfermedad hepática relacionada con la obesidad, es que se ha pensado en la posibilidad de un posible mecanismo fisiopatológico común para ambas entidades clínicas.²⁴

Se conoce que las bacterias intestinales son capaces de producir etanol y pudiera ser que la producción de etanol endógeno tenga algún papel en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En estos casos se ha observado un aumento de la producción de etanol espirado, medido con la técnica de cromatografía de gases, que sugieren una función patogénica de la flora intestinal.^{25, 26}

En la enfermedad hepática alcohólica, por ejemplo, ya ha quedado demostrado que las endotoxinas inducen la estimulación de las células de Kupffer y esta condición ha sido propuesta como un importante evento iniciador que lleva a la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la formación de radicales libres.

Estas observaciones pudieran sugerir la posibilidad de que el SBI acentúe el papel normal de las bacterias en promover la absorción de los monosacáridos desde el lumen intestinal y facilitar, de este modo, el depósito de grasa mediante inducción de la lipogénesis hepática de nuevo.^{27, 28}

Los investigadores del presente trabajo consideran respecto a los temas revisados que en el enfoque de las hepatopatías crónicas no debe omitirse la asociación fisiopatológica existente entre la flora bacteriana intestinal y la producción del daño hepático; por lo cual deben ser ampliadas las estrategias en la búsqueda de causas en el intestino de muchas hepatopatías sin origen preciso. Los nuevos enfoques de diagnóstico llevarán a los profesionales a un pronóstico oportuno de dichas afecciones, con eficaz terapéutica, lo cual incidirá de forma positiva en la calidad de vida de estos pacientes.

CONCLUSIONES

Los mecanismos que asocian la flora bacteriana intestinal con el daño hepático constituyen un problema de salud que motiva a su estudio. Se corroboró con esta revisión bibliográfica, que el TNF- α y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono pudieran ser factores claves en esta asociación. Por lo que se sugiere el tratamiento del SBI, con antibióticos, como una importante "herramienta" para la atención de diferentes enfermedades hepáticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nolan J. Intestinal endotoxins as mediators of hepatic injury: an idea whose time has come again. *Hepatology* 1989; 10(5):887-91.
2. Zeuzem S. Gut-liver axis. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15:59-82.
3. Drenick E, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982; 82(3):535-48.
4. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48:206-11.
5. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37(2):343-50.
6. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(44):15718-23.
7. Farrell GC. Is bacterial ash the flash that ignites NASH? *Gut* 2001; 48(2):148-53.
8. Poullis A, Mendall MA. Alcohol, obesity and TNF-alpha. *Gut* 2001; 49:313-4.
9. Grieco A, Miele L, Pignataro G, Pompilli M, Gasbarrini G. Is coeliac disease a confounding factor in NASH *Gut* 2001; 49(4):596.
10. Riordan SM, Duncombe VM, Thomas MC, Nagree A, Bolin TD, McIver CJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability and non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2002; 50:136-8.
11. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li Z-W, Karin M, et al. Reversal of obesity and diet induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of ikkbeta. *Science* 2001; 293:1673-7.
12. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2007; 122:1649-57.

13. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 20:275-80.
14. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2007; 46:701-6.
15. Crenn OP, Vajedo K, Lavergne-Slove A. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy associated small bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 124:1210-9.
16. Luo M, Fernández-Estívariz C, Manatunga AK, Bazargan N, Gu LH, Jones DP y cols. Are plasma citrulline and glutamine biomarkers of intestinal absorptive function in patients with short bowel syndrome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31(1):1-7.
17. Casellas Jordá F. Manejo del sobrecrecimiento bacteriano. En: *Estrategias clínicas en Digestivo. Protocolos*. <http://www.prous.com/digest/protocolos/view_protocolo.asp?id_protocolo=2> [consulta: 6 diciembre 2008].
18. Bouhnik Y, Alain S, Attar A y cols. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008; 94:1327-31.
19. Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term PN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 8:297-303.
20. Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 4:11-20.
21. O'Keefe SJ. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2008; 130:S67-S69.
22. Hansel S, Lyden E, Gilroy R. Prevalence and risk factors of small intestinal bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2008; 128:A679.
23. Parrish CR. The Clinician's Guide to Short Bowel Syndrome. *Practical Gastroenterology* 2005; 31:67-106. <<http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/digestive-health/nutritionarticles/September2005.pdf>> [consulta: 6 diciembre 2008].
24. Vanderhoof JA, Langnas AN, Pinch LW, Thompson JS, Kaufman SS. Short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 14:359-70.
25. Nightingale J, Woodward JM, Small Bowel, Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2008; 55 (Suppl 4):1-12.
26. Fried M, Siegrist H, Frei R. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut* 2008; 35:23-6.

27. Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. The role of probiotics in gastrointestinal disease. *Nutr Clin Pract* 2008; 18:507-16.
28. Quigley MM, Quera R. Small intestinal bacterial over growth: roles of antibiotics, prebiotics and probiotics. *Gastroenterology* 2008; 130:S78-S90.

Recibido: 5 de enero de 2010

Aprobado: 2 de febrero de 2010

Dra. Beatriz Ulloa Arias. Hospital General Santiago "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso".
Carretera El Caney, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba.
Dirección electrónica: ulloa@medired.scu.sld.cu