

Influencia de los Inhibidores de la Bomba de Protones sobre la Microbiota Gastrointestinal en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

La administración de inhibidores de la bomba de protones en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico tuvo un efecto significativo sobre la abundancia y la estructura de la microbiota mucosa gástrica, mientras que, en la microbiota fecal, el efecto se produjo solo sobre la composición.



Fuente: Genomics Proteomics Bioinformatics 1-12

Título original: Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastrointestinal Microbiota in Gastroesophageal Reflux Disease

Autores: Shi Y, Cai S, Yang Y

Institución: Chinese PLA General Hospital Beijing, Beijing, China; Nankai University, Tianjin, China; Realbio Genomics Institute, Shanghai, China

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define por la alteración en el reflujo del contenido del estómago y el duodeno, que produce síntomas como acidez, regurgitación o complicaciones (dolor torácico no cardíaco, laringitis, asma y tos). Su prevalencia varía entre el 10% y 20% en los países occidentales y es algo inferior en Asia, del orden del 5.2% a 18.3%.

El tratamiento más eficaz, y considerado de primera línea, para la ERGE son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), aunque no erradica la enfermedad y algunos pacientes requieren tratamiento de por vida, mientras que otros lo precisan solamente cuando los síntomas están presentes. Cuando se interrumpe el tratamiento con IBP se produce la recurrencia de los síntomas y, a su vez, la terapia prolongada puede provocar diversos efectos adversos, como la disminución del metabolismo óseo, el aumento en la incidencia de fracturas óseas, la anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12, hipomagnesemia, neumonía y aumento del riesgo de infecciones por bacterias entéricas, como *Clostridium difficile*, *Campylobacter* spp, *Shigella* spp y *Salmonella* spp.

Los IBP se asociaron con el incremento sustancial en los comensales del tracto gastrointestinal superior y la disminución de los comensales intestinales, así como la disminución de la diversidad de la microbiota. Se estima que la alteración en el microambiente gástrico normal es uno de los mecanismos potenciales por los cuales estos agentes afectan la composición bacteriana gástrica.

Otro de los mecanismos parece relacionarse con el hecho las bombas de protones bacterianas y fúngicas son objetivo directo de los IBP. No obstante, aún no se ha dilucidado completamente la relación entre el uso a largo plazo de los IBP y la microbiota gástrica e intestinal.

En este estudio se analizaron los efectos de los IBP sobre la microbiota de la mucosa gástrica y los especímenes fecales de pacientes con ERGE y controles sanos mediante la secuenciación del gen del ARN ribosomal 16 S (ARNr 16S).

Métodos

Se obtuvieron muestras fecales y de biopsias de la mucosa gástrica de pacientes con ERGE y controles sanos atendidos en el Departamento de Gastroenterología del Chinese PLA General Hospital, en China, entre junio de 2013 y julio de 2014. Los controles sanos tenían exámenes clínicos y endoscópicos con resultados normales y pruebas negativas para la detección de *Helicobacter pylori*; además, no habían utilizado IBP u otros fármacos en los últimos 30 días. Los pacientes con ERGE tenían hallazgos endoscópicos compatibles con esofagitis. Este grupo se clasificó en pacientes tratados con IBP (terapia a corto y a largo plazo, por más de un año) y no tratados. Las muestras se analizaron por secuenciación del gen del ARNr 16S.

Resultados

A fin de caracterizar los efectos de los IBP sobre la mucosa gástrica y la microbiota fecal se realizó la secuenciación del gen ARNr 16S. La edad promedio, el sexo y el índice de masa corporal no difirieron entre los pacientes con ERGE tratados y no tratados con IBP y los controles sanos. La composición de la microbiota de la mucosa gástrica difirió entre los pacientes con ERGE y los controles sanos. Porphyromonadaceae y Caulobacteraceae fueron más abundantes en los controles sanos, mientras que Desulfuromonadaceae y Shewanellaceae se encontraron con más frecuencia en las personas con ERGE no tratadas con IBP. Planococcaceae, Sphingomonadaceae y Oxalobacteraceae fueron más abundantes en los sujetos tratados con IBP. Asimismo, hubo diferencias en la diversidad bacteriana en la microbiota de la mucosa gástrica entre los pacientes con ERGE con terapia a corto o a largo plazo con IBP y los que no la recibieron. Los pacientes tratados a largo plazo con IBP tuvieron menor cantidad relativa de especies de *Pelobacter*, *Desulfuromonas*, *Alkanindiges*, *Koridiimonas*, *Marinobacterium* y *Marinobacter* y mayor abundancia relativa de *Luteimonas*, *Limonobacter*, *Herbaspirillum*, *Sphingobium*, *Phenylobacterium*, *Comamonas*, *Chryseobacterium*, *Duganella*, *Pedobacter*. SR1 generó incertae sedis en comparación con los sujetos que no recibieron IBP. Los pacientes tratados a corto plazo con IBP tuvieron niveles significativamente inferiores de *Pelobacter*, *Desulfuromonas*, *Alcanivorax*, *Kordiimonas*, *Desulfuromusa*, *Marinobacterium* y *Marinobacter* que los que no recibieron estos agentes farmacológicos. Además, los usuarios a largo plazo de IBP tuvieron mayor abundancia de *Methylophilus* que los tratados a corto plazo.

Las muestras de materia fecal de los controles sanos contuvieron mayor cantidad de Sutterellaceae, Pasteurellaceae, Methylobacteriaceae, Halomonadaceae, Comamonadaceae, Thermomonosporaceae, Nitrosopumilaceae, Vibrionaceae, Erysipelotrichaceae, Microbacteriaceae, Puniceococcaceae, Nitrospiraceae, Colwelliaceae, Spirochaetaceae, Alteromonadaceae, Moraxellaceae y Verrucomicrobiaceae, en forma significativa, en comparación con las muestras de los pacientes con ERGE. La microbiota intestinal de los pacientes con ERGE, no tratados con IBP, tuvieron mayor abundancia de Bacteroidaceae y Peptostreptococcaceae. Los usuarios de IBP presentaron mayor abundancia, en forma significativa, de las familias Streptococcaceae, Veillonellaceae, Acidaminococcaceae, Micrococcaceae y Flavobacteriaceae. En los sujetos tratados a largo plazo con IBP hubo mayor abundancia, en forma significativa, de *Ruminococcus*, mientras

que Streptococcus tuvo mayor representación en los usuarios a corto plazo de IBP y Halomonas en los no tratados con IBP.

Discusión y conclusión

Según los autores, en el estudio hallaron diferencias significativas en la microbiota intestinal y la mucosa gástrica entre los pacientes con ERGE y los controles sanos. En los sujetos con ERGE tratados con IBP se verificó la alteración significativa en la riqueza y la estructura de la microbiota de la mucosa gástrica en comparación con los pacientes no tratados y una alteración significativa en la composición de la microbiota fecal. Los pacientes que recibieron terapia a largo plazo con IBP demostraron mayor abundancia del género Methylophilus en la microbiota mucosa gástrica y mayor cantidad, en forma significativa, en el género Ruminococcus en la microbiota fecal que en los tratados a corto plazo.

La limitación principal de esta investigación fue el tamaño relativamente pequeño de la muestra, que pudo afectar el análisis estadístico y las conclusiones subsiguientes.

Es necesaria la realización de más estudios de gran tamaño para validar estos hallazgos, así como la influencia del tratamiento a largo plazo de los IBP sobre los microbiomas gástricos e intestinales en los pacientes con ERGE.

En conclusión, la administración de IBP en pacientes con ERGE tuvo un efecto significativo sobre la abundancia y la estructura de la microbiota mucosa gástrica, mientras que, en la microbiota fecal, el efecto se produjo solo sobre la composición.