

Microbiota, nutrición y obesidad.

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

M.C. Elisa Gómez Reyes

Dr. Gonzalo Torres Villalobos



Microbiota, nutrición y obesidad.

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
M.C. Elisa Gómez Reyes
Dr. Gonzalo Torres Villalobos



CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2013/17732

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
M.C. Elisa Gómez Reyes
Dr. Gonzalo Torres Villalobos

Gastrotrilología I "Microbiota, obesidad y nutrición" es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle,
Del. Benito Juárez, C.P. 03100, México, D.F. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.

Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

ISBN: 978-607-437-254-0

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. (AMG), por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su sello CLAVE EDITORIAL.
Impreso por: Litográfica Ingramex S.A. de C.V. Centeno 162-1, Col. Granjas Esmeralda
C.P. 09810, México D.F.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO
Carlos Herver Díaz y José Eduardo Salinas de la Luz

PRODUCCIÓN
Laura Mijares Castellá

ARTE
Ana Teresa Vázquez de la Mora, Ana Lydia Arcelus Cano,
Cristina Gutiérrez Herce y Alejandra Martínez-Báez Aldama

PREPrensa
José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 102
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120
México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279
ame@ameditores.com
www.ameditores.com

PREFACIO

La Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), para este año 2014, ha diseñado un programa académico que se ha denominado Gastrotrilogía. Este programa consiste en 3 simposios enfocados en los tópicos más sobresalientes de la Gastroenterología de esta década que incluyen: la microbiota intestinal, obesidad y nutrición; la enfermedad por reflujo gastroesofágico y los trastornos funcionales digestivos y; las hepatitis virales y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Es una iniciativa de la mesa directiva de la AMG, la publicación de un libro con el contenido de cada uno de estos simposios. Consideramos que los conocimientos científicos abordados por expertos nacionales e internacionales en estos 3 eventos deben quedar plasmados en una obra escrita, Gastrotrilogía, para que el interesado pueda hacer las consultas necesarias e incrementar su acervo de conocimientos.

En este primer volumen de Gastrotrilogía se tratan de una manera puntal los avances recientes en el papel que juega la microbiota intestinal en condiciones de salud y enfermedad. Se analiza la ecología de las bacterias intestinales, las funciones de la microbiota, los métodos actuales para conocer la composición microbiana del intestino y el papel que juega la disbiosis o la microbiota intestinal alterada en padecimientos como el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y las hepatopatías. También se evalúan los resultados obtenidos con el trasplante fecal, una modalidad terapéutica emergente que ha resultado muy útil en el manejo de la infección por *C. difficile* grave y recidivante y en otras condiciones patológicas. El fenómeno de la obesidad es abordado desde el punto de vista epidemiológico y fisiopatológico. Se exponen las condiciones gastrointestinales asociadas a la obesidad y el papel que juega esta condición en el desarrollo del cáncer del aparato digestivo. Además, se discuten los tratamientos médicos, quirúrgicos y experimentales para esta condición epidémica. Finalmente, en la última parte de esta Gastrotrilogía se tratan temas relevantes en nutrición humana que incluyen la evaluación del estado nutricional de un sujeto sano y de un enfermo, las indicaciones del apoyo nutricional por vía enteral y parenteral. Se definen los alimentos funcionales y se analizan los conceptos de inmunonutrición. De manera crítica se analiza la utilidad para la salud de la fibra dietaria y los riesgos de los llamados productos milagros. Se presentan las recomendaciones basadas en evidencias de los prebióticos, probióticos y simbióticos y se exponen los avances en nutrigenómica y nutrigenética que seguramente contribuirán al futuro de la nutrición humana.

Con Gastrotrilogía, los autores pretendemos que el lector aumente significativamente sus conocimientos en los principales temas de la gastroenterología moderna y de esta manera se logre nuestro objetivo primario, una mejor atención de nuestros pacientes.

Los autores.

LISTA DE AUTORES

1. [Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu](#)
Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.
2. [Dra. Paloma Almeda Valdés](#)
Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
3. [LNBI. Martha Gabriela Álvarez Corona](#)
Nutrición Especializada y Deporte, Monterrey, N.L.
4. [Dra. Mercedes Amieva-Balmori](#)
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz.
5. [Dra. Fabiola Bojalil Romano](#)
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, D.F.
6. [Dr. Francisco Javier Bosques Padilla](#)
Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Facultad de Medicina. UANL. Monterrey, Nuevo León.
7. [Dr. Samuel Canizales Quinteros](#)
Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Facultad de Química, UNAM-Instituto Nacional de Medicina Genómica. México, D.F.
8. [Dr. Norberto C. Chávez-Tapia](#)
Departamento de Investigación Biomédica y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
9. [Dr. Luis C. Corral-Guerrero](#)
Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.
10. [Dr. Juan Eduardo García García](#)
Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, D.F.
11. [LN. Cecilia García Schinkel](#)
Profesora de asignatura. Universidad Iberoamericana. México, D.F.

12. [Elisa Gómez Reyes, MC, NC](#)
Departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
13. [Dr. Francisco Guarner Aguilar](#)
Unidad de Investigación del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España.
14. [Dra. Claudia Herrera de Guiss](#)
Unidad de Investigación del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España.
15. [Dr. Miguel Francisco Herrera Hernández](#)
Centro de Nutrición, Obesidad y Alteraciones Metabólicas del Centro Médico ABC. Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
16. [Dra. Martha Kaufer-Horwitz NC](#)
Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
17. [Dr. Eucario León Rodríguez](#)
Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. México, D.F.
18. [Dr. Jorge A. López-Velázquez](#)
Departamento de Investigación Biomédica y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
19. [Dr. Braulio A. Marfil-Garza](#)
Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
20. [LN Sophia Eugenia Martínez Vázquez](#)
Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
21. [Dr. Nahum Méndez-Sánchez](#)
Departamento de Investigación Biomédica y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
22. [Dra. Paola Merchán Alvear](#)
Servicio de Oncología Médica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
23. [Dra. María del Pilar Milke García, N.C.](#)
Dirección de Nutrición. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
24. [LNBI. Marithe Montero](#)
Consultora Independiente, Monterrey, N.L.
25. [Dra. Sofía Ornelas-Arroyo](#)
Departamento de Investigación Biomédica y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
26. [MC. Ana Bertha Pérez Lizaur](#)
Universidad Iberoamericana. México, D.F.
27. [Dr. José María Remes-Troche](#)
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana. Facultad de Medicina, Miguel Alemán Valdés, Veracruz, Veracruz.
28. [Dr. Jesús Román Sandoval](#)
Departamento de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
29. [Dr. Carlos Torruco Sotelo](#)
Departamento de Nutriología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
30. [Dr. Misael Uribe Esquivel](#)
Departamento de Investigación Biomédica y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.
31. [Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz](#)
Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.
32. [Dr. Eduardo del Villar](#)
Centro de Nutrición, Obesidad y Alteraciones Metabólicas del Centro Médico ABC.
33. [Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho](#)
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Prefacio	5
Lista de autores	7
Índice de contenido	11
1	
Ecología microbiana de la microbiota intestinal humana Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu	14
2	
Métodos de estudio de la microbiota intestinal para el gastroenterólogo Dr. Samuel Canizales Quinteros	19
3	
Funciones de la microbiota intestinal Dra. Claudia Herrera y Dr. Francisco Guarner	26
4	
Disbiosis y trastornos funcionales digestivos Dra. Mercedes Amieva-Balmori y Dr. José Ma. Remes Troche	34
5	
Disbiosis y enfermedad inflamatoria intestinal Dr. Kazuo Yamamoto Furusho y Dra. Fabiola Bojalil Romano	44
6	
Disbiosis y enfermedad hepática Dr. Luis C. Corral-Guerrero, Dr. Braulio A. Marfil-Garza y Dr. Francisco Javier Bosques Padilla	59
7	
Transplante de microbiota fecal Dr. Miguel Á. Valdovinos Díaz y Dr. Jesús Román Sandoval	69
8	
Obesidad: revisión de la epidemia mundial Dra. Martha Kaufer-Horwitz NC	78
9	
Las causas de la obesidad Dr. Juan Eduardo García García	85
10	
Obesidad y trastornos benignos gastrointestinales Dra. Sofía Ornelas-Arroyo, Dr. Jorge A. López-Velázquez, Dr. Norberto C. Chávez Tapia, Dr. Misael Uribe y Dr. Nahum Méndez-Sánchez	93

11	Obesidad y cáncer gastrointestinal Dr. Eucario León Rodríguez y Dra. Paola Merchán Alvear	108
12	Tratamiento médico de la obesidad Dra. Paloma Almeda Valdés	122
13	Cirugía bariátrica: indicaciones, eficacia y complicaciones Dr. Eduardo del Villar y Dr. Miguel F. Herrera	131
14	Evaluación del estado de nutrición: enfoque hacia las enfermedades digestivas LN Sophia Eugenia Martínez Vázquez, LNBI Martha Gabriela Álvarez Corona y LNBI Maritthe Moreno	140
15	Riesgo de desnutrición en el paciente hospitalizado Dra. María del Pilar Milke García, NC	155
16	Alimentos funcionales y nutracéuticos Elisa Gómez Reyes, MC, NC.	160
17	Fibra y su efecto en la salud basada en evidencia MCS Elisa Gómez Reyes, NC y MCS Ana Bertha Pérez Lizaur, NC	168
18	Alimentación enteral y parenteral: ¿a quién, cuándo, cómo y cuál? Dr. Carlos Torruco Sotelo	178
19	Medicina complementaria y productos milagro: ¿beneficio o riesgo? LN Cecilia García Schinkel	185
20	Futuro de la nutrición humana: nutrigenómica y nutrigenética, nutriepegenómica Dr. Armando R. Tovar Palacio, Mariana Tovar Torres y Dra. Nimbe Torres y Torres	201
21	Prebióticos, probióticos y simbióticos Mecanismos de acción y recomendaciones para su uso Dra. Claudia Herrera y Dr. Francisco Guarner	215

ECOLOGÍA MICROBIANA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

Dra. Ana Teresa Abreu y Abreu

Si bien el entendimiento del potencial de la Ecología microbiana intestinal aún está en ciernes y su conocimiento es secundario al interés generado por los probióticos, desde 1972 Luckey formuló la teoría de que nuestra microecología es esencial para entender el comportamiento de la microbiota intestinal, como un ecosistema dinámico (no sólo fermentador) que tiene una interacción mutua con el intestino y con el individuo.^(1,2) Esto nos obliga de manera inicial a definir algunos conceptos vigentes y de uso cada vez más frecuente:

- **MICROBIOTA:** es la presencia colectiva de microorganismos en una comunidad o un hábitat, en este caso, el intestino humano. Actualmente, cuando hablamos de microbiota, sólo hacemos mención de la presencia de bacterias, arqueas y el grupo eukaria, que incluye protozoarios y hongos en el intestino humano. Existe un número mayor a 1,000 especies cuyo peso es aproximado de 2 kilogramos.
- **MICROBIOMA:** es el número total de genes de todos los genomas microbianos, esto es, cien veces más genes que el humano, por lo que a este microbioma se le ha denominado nuestro segundo microbioma. Hablando en cifras específicas, serían más de 3 millones de genes y más de 10 veces las propias células de nuestro cuerpo las que componen el microbioma Humano.^(3,4)

Todas las plantas y especies animales están acompañadas de un microbioma distintivo con el que viven de una manera simbiótica. El conocimiento y la evidencia del impacto de los microbios que habitan en el organismo se encuentra en crecimiento, actualmente se ha documentado su influencia o intervención en el crecimiento y desarrollo, homeostasis y protección contra infecciones, digestión, conducta y estados de salud o enfermedad.⁽⁵⁾

DISTRIBUCIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL TUBO DIGESTIVO HUMANO

Los humanos como especie tenemos una gran diversidad de microbiota, de manera normal existen microorganismos en conjuntiva, oídos, nariz, piel, uretra y vagina. Sin embargo, es en el tracto digestivo donde existe la mayor diversidad de microorganismos. En boca y orofaringe tenemos poblaciones de *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Veillonella spp*,

Treponema spp, *Porphyromonas* y *Prevotella spp*, *Neisseria spp*, *Candida spp*, entre otros. En el estómago predominan *Streptococcus*, *Lactobacillos*, *Staphylococcus* y *Peptoestreptococcus*, en una proporción total 10^2 y 10^3 . Mientras que en el intestino delgado la población en número y variedad de microorganismos se incrementa de 10^4 a 10^7 , con predominio de *Lactobacillos*, *Bacteroides*, *Clostridios*, *Micobacterium* *Enterococos* y *Enterobacterias*. En el intestino grueso, se incrementa aún más esta población, alcanzando cifras logarítmicas de 10^{10} y 10^{13} , con presencia de *Bacteroides*, *Fusobacterias*, *Clostridios*, *Peptoestreptococos*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Lactobacilos*, *Enterococos*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium* y *Actinobacter*.⁽⁶⁾

La presencia de estas bacterias hace del intestino un órgano con una actividad metabólica singular, similar a la de un órgano “virtual” dentro del mismo intestino.⁽⁷⁾

Existen diversos factores que determinan la densidad y composición de la microbiota a lo largo del tracto gastrointestinal:

1. **Factores intrínsecos:** Como el ácido, la concentración de oxígeno, la motilidad, la presencia de moco, los distintos tipos de epitelios y secreciones gastrointestinales, la presencia de péptidos, antimicrobianos (bacteriocinas propias de algunas bacterias) y la inmunidad (en particular la presencia de IgA).
2. **Factores extrínsecos:** El tipo de dieta, consumo de pre y probióticos, uso de inhibidores de bomba de protones (IBP), antagonistas de receptores de histamina tipo 2 (ARH2), antibióticos, procinéticos, laxantes, opioides e incluso el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Debido a que el tubo digestivo tiene mayor actividad contráctil en el estómago e intestino delgado por el complejo motor migratorio, y una mayor concentración de H^+ y de O^2 , favorecen en el tubo digestivo proximal más aerobios facultativos, mientras que en el colon predominan los anaerobios estrictos.⁽⁸⁾

NOMENCLATURA DE LA ECOLOGÍA MICROBIANA INTESTINAL

Hablar de microorganismos también obliga a recordar la nomenclatura de los mismos, partiendo de la base de un reino, posteriormente el filo o división, la clase, el orden, la familia, y ya posteriormente a lo que estamos acostumbrados a escuchar: el género y la especie.

Los principales filos de bacterias intestinales son: *Firmicutes* (65%), *Bacteroidetes* (16%), *Proteobacterias* (9%) y *Actinobacterias* (5%). Esto es, de 800 a 1000 especies bacterianas y más de 7,000 cadenas taxonómicas identificadas.⁽⁴⁾

El proyecto del microbioma humano logró además determinar tres principales enterotipos: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus* en base a la abundancia.

La relevancia de la mucha o poca abundancia filogenética, es la determinación del predominio de la microbiota intestinal entre un humano y otro, esta diversidad, es el principal impedimento para definir una microbiota intestinal normal, ya que ésta varía de acuerdo a la geografía (latitud), edad, dieta y dinámicas microecológicas internas. ^(4,9)

EVOLUCIÓN Y COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Actualmente sabemos que antes del nacimiento el intestino es estéril, posterior al nacimiento predominan en orden decreciente: *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* y *Lactobacilos*; una vez que efectúa la ablactación, proliferan *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Preptostreptococos*, se mantiene el grupo de *Bifidobacterias*, *Escherichia coli*, *Enterococos* y *Lactobacilos* y despunta *Clostridium perfringens*, manteniéndose esta población y el referente logarítmico durante toda la edad madura, siendo en la vejez, donde nuevamente se observa un nuevo cambio: descienden significativamente *Bifidobacterias*, se incrementan *Escherichia coli*, *Enterococos*, *Lactobacillos* y *Clostridium perfringens*, y se mantienen *Bacteroides*, *Eubacterias* y *Peptostreptococos*. ^(4,10)

La estabilidad y diversidad de la microbiota, depende de factores que la determinan o la afectan en los primeros dos años de vida, durante este tiempo, conformamos la microbiota que va a prevalecer hasta nuestra edad madura. ⁽¹⁰⁾

Los factores que afectan la microbiota desde el nacimiento hasta los 12 meses iniciales son: edad gestacional del bebé al momento del nacimiento (término o pretérmino), si el nacimiento es por parto o por cesárea, el peso y la dieta materna durante la gestación, el ambiente hospitalario, el contacto con la madre vs. personal de cuidados neonatales, la elección de la dieta (lactancia o fórmulas lácteas) y por último, el factor que actualmente está adquiriendo importancia en base a estudios preliminares asociados con obesidad y el desarrollo de otras enfermedades crónicas, es el uso de antibióticos durante el embarazo o en fases tempranas de la vida.

De los 12 a los 24 meses, cuando la ablactación formal implica la incorporación de todos los tipos de nutrientes, la estabilidad y diversidad de la microbiota intestinal está dada por el uso de suplementos alimenticios con pre o probióticos, los hábitos y la elección de alimentos y comidas, la estructura del hogar (número de miembros). ^(8,10)

CONOCIMIENTO DE LAS ESPECIES Y SU COMPOSICIÓN FUNCIONAL

La leche materna y la lactancia son el principal determinante en la composición de la microbiota intestinal, un estudio realizado por el grupo de Joan Doré en células mononucleares en sangre periférica de mujeres lactantes y en mujeres no embarazadas mostró que no existían diferencias entre la asociación de las comunidades bacterianas, siendo la leche materna el principal vehículo de colonización y diversidad. ⁽¹¹⁾ Sin embargo, las mayores diferen-

cias están determinadas por país, edad y género con principal impacto en la predominancia de los grupos *Bacteroides* y *Prevotella*. ⁽¹²⁾ Y pareciera que el incremento de *Enterobacterias* es el factor más importante asociado a la propensión de enfermedades intestinales. ⁽⁵⁾

Estudios de pirosecuenciación han demostrado la asociación de 22 especies bacterianas con el desarrollo de síndrome metabólico. ^(5,13)

De igual manera, existen más de 20 estudios en obesidad donde se ha documentado que la población intestinal bacteriana de los obesos es distinta a la de las personas delgadas predominando *Firmicutes* sobre *Bacteroidetes*, e incluso que las bacterias ligadas a obesidad y síndrome metabólico incrementan la permeabilidad intestinal, favoreciendo un estado de endotoxemia metabólica. ⁽¹³⁾

Actualmente se ha propuesto incluso la posibilidad de que algunas bacterias funcionen como biomarcadores (vgr. *Faecalobacterium prausnitzii* spp.) que correlacionan de manera inversa con la diabetes mellitus y pareciera estar directamente ligada a la reducción de inflamación de bajo grado. ⁽¹⁴⁾ O bien, *Akkermansia muciniphila* spp. porque correlaciona de manera inversa con la ganancia ponderal en mujeres embarazadas. ⁽¹⁵⁾

CONCLUSIONES

Nuestro intestino es el hogar de infinidad de bacterias, éstas tienen impacto estrecho con la salud, enfermedad, desarrollo y comportamiento. Tanto en el infante como en el adulto, la dieta es un determinante en la composición microbiana, lo que no la excluye de ser modificable (proceso de destete, obesidad, estilo de vida y familia). La geografía, asociada principalmente a la altitud (zonas tropicales o frías), el hospedero *per se* y el empleo de antibióticos son los principales factores que pueden modificar la microbiota.

1. Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr* 1972;25:292-94
2. Floch MH. *Probiotic Clin Guide 2010*. Lack Inc. Capítulo 1 pp. 03-11
3. Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res* 2009;16: 1-12
4. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14
5. Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:508-513
6. Costello E, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326:1694-97 326
7. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-93
8. Floch M. Intestinal microecology in health and wellness *J Clin Gastroenterol* 2011;45:S108-110
9. Clavel T, Henderson G, Engst W. Phylogeny of human intestinal bacteria *Sys Appl Microbiol* 2007;30:16-26
10. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald G. Composition of the early intestinal microbiota. *Gut Microbes* 2012;3: 4, 1-18
11. Perez PF, Dore J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119:E724-32
12. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender and country: a cross sectional study. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:1027-33
13. Backhead F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Nat Acad Sci* 2004;101:15718-23
14. Sokol H, Seksik P, Furet JP, et al. Low counts of *Faecalobacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1183-89
15. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013;6:735-40.

MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL PARA EL GASTROENTERÓLOGO

Dr. Samuel Canizales Quinteros

La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas, siendo diez veces mayor que el número total de células de un individuo (1). Ahora sabemos que esta enorme masa celular, biológicamente activa que es la microbiota, tiene una gran influencia sobre la salud o enfermedad del huésped, siendo indispensable en el desarrollo del sistema inmune, en el mantenimiento de la integridad anatómica de la mucosa, en el metabolismo energético y en la nutrición (2,3).

Dada la relevancia actual de la participación de la microbiota intestinal en enfermedades altamente prevalentes como la obesidad, diabetes y diversos trastornos gastrointestinales (4-7); resulta necesario conocer las distintas metodologías que pueden ser usadas para su estudio. Por ello, en este capítulo se presentan las principales técnicas de estudio de la microbiota intestinal, incluyendo desde el cultivo de microorganismos hasta las nuevas estrategias metagenómicas.

CULTIVO BACTERIANO

Hasta los años 90s, el conocimiento de la microbiota intestinal estuvo limitado a la técnicas basadas en cultivo de microorganismos. Aun cuando el uso de estas técnicas representa un costo reducido, se requiere de un trabajo intenso, son laboriosas y permiten identificar una proporción muy limitada de la diversidad bacteriana, particularmente aquellas con condiciones de cultivo conocidas, lo que representa menos del 30% de la diversidad bacteriana. De manera reciente, se han desarrollado técnicas de cultivo más sofisticadas como el uso de micropartículas, lo que ha hecho posible el cultivo de microorganismos no previamente cultivables (8). Sin embargo, la relación simbiótica y la dependencia metabólica entre microorganismos para su crecimiento, sigue siendo una limitante importante para el uso exitoso de estas nuevas técnicas de cultivo (9).

TÉCNICAS MOLECULARES BASADAS EN EL ESTUDIO DEL GEN ARNr 16S

Durante las últimas dos décadas, el conocimiento de la microbiota intestinal ha aumentado de manera considerable, debido principalmente a los avances en el desarrollo de técnicas moleculares que no requieren del cultivo de

microorganismos. La mayoría de estas técnicas están basadas en el análisis de la secuencia del gen de la subunidad pequeña del RNA ribosomal (ARNr 16S). Esta molécula es actualmente la más utilizada para el estudio de las relaciones filogenéticas entre grupos bacterianos, ya que presenta regiones altamente conservadas y regiones variables que permiten la diferenciación entre microorganismos (10). Con este propósito distintas técnicas electroforéticas basadas en huella génica han sido desarrolladas, tal es el caso de la electroforesis en gel de gradiente desnaturante (DGGE), electroforesis en gel de gradiente de temperatura (TGGE) y polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción terminal (T-RFLP) (11,12). Estas estrategias son usadas principalmente con fines comparativos, ya que permiten identificar productos con migraciones específicas al comparar sujetos enfermos y sanos, tal es el caso de estudios de colitis ulcerativa y síndrome intestino irritable (13). Estos métodos permiten obtener de manera rápida una apreciación semicuantitativa del perfil de la microbiota intestinal en un número amplio de muestras. Sin embargo, presentan una serie de limitaciones, entre ellas la falta de información taxonómica detallada, ya que se requiere de secuenciación o uso de sondas específicas para identificar géneros o especies bacterianas.

PCR cuantitativa (qPCR). Esta técnica se basa en la detección de fluorescencia en cada uno de los ciclos de la PCR en tiempo real, lo que permite la cuantificación de los productos amplificados. El número inicial de copias de ADN contenidas en la muestra, puede ser determinado a través de una curva de calibración, usando como referencia secuencias génicas con un número de copias conocidas (14). Un punto importante de esta estrategia es el diseño de los oligonucleótidos, ya que de ello dependerá si se determina la abundancia relativa de las bacterias totales de la muestra, de un género o de una especie bacteriana. La qPCR es una de las técnicas más usadas para el estudio de la microbiota en distintas enfermedades del tracto gastrointestinal (15). Asimismo, la qPCR puede también ser usada en combinación con otras técnicas semicuantitativas como las electroforesis de huella génica (DGGE y TGGE) previamente descritas, lo que permite obtener información más detallada sobre la diversidad y abundancia de la microbiota intestinal. Ejemplo de ello es el estudio realizado por Zwielehner et al. (16), quienes usando la combinación de DGGE y qPCR observaron que la abundancia y diversidad bacteriana intestinal es menor en adultos de edad avanzada que en sujetos jóvenes. La técnica de qPCR presenta ventajas importantes sobre otras metodologías, como son la capacidad de discriminación filogenética y el diseño de ensayos para especies específicas. Además, es la técnica más precisa para la cuantificación de microorganismos conocidos. En consecuencia, su principal limitante es la incapacidad para identificar especies nuevas (17).

Hibridación in situ fluorescente (FISH). Esta técnica se basa en la utilización de sondas fluorescentes que hibridan con secuencias complementarias en el ARNr 16S. Dependiendo de la especificidad de la sonda se pueden determinar desde bacterias totales hasta especies (18). Una vez realizada la hibridación, la cual puede realizarse directamente sobre la muestra de

materia fecal, el conteo de las células fluorescentes se lleva a cabo en un microscopio de epifluorescencia. Sin embargo, este sistema es lento y laborioso. Por este motivo, actualmente la técnica de FISH se complementa con citometría de flujo, permitiendo análisis más rápidos y sensibles de la microbiota intestinal (19). En el contexto de la gastroenterología, la técnica de FISH ha sido principalmente usada para comparar la abundancia de un grupo pequeño de microorganismos en presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal, sugiriendo su utilidad para el diagnóstico y monitoreo (20,21). Una de las ventajas más evidentes de la utilización de esta técnica, es que puede ser utilizada directamente sobre la muestra de materia fecal, sin requerir procesamiento previo que pueden estar relacionados con la variabilidad e inconsistencias observada para otras metodologías. Sin embargo, al igual que para la qPCR, no es posible identificar especies nuevas utilizando esta técnica.

Microarreglos de DNA. La técnica de microarreglos se basa en el uso de sondas complementarias para secuencias del ARNr 16S, es considerada como una herramienta de alto rendimiento que permite caracterizar la abundancia y diversidad de la microbiota (22). Diversos ensayos de microarreglos, con diseños específicos para microbiota intestinal se encuentran actualmente disponibles, tal es el caso del microarreglo para el tracto intestinal humano (HiTchip), el cual fue diseñado para identificar 1,400 especies usando 4,809 sondas traslapadas (23). Estos microarreglos han sido utilizados principalmente para comparar la microbiota intestinal entre diferentes poblaciones (22,23). La técnica de microarreglos tiene la ventaja que es rápida de procesar y que puede analizar todas las especies bacterianas conocidas de manera simultánea. Sin embargo, debido a que su diseño se basa solamente en secuencias conocidas, no es posible identificar especies nuevas.

Secuenciación. La secuenciación directa del ARNr 16S es considerada como el estándar de oro para la identificación taxonómica a nivel de especie. Los mejores resultados de esta estrategia se obtienen de la secuenciación completa del gen ARNr 16S (constituido por >1500 pares de bases); no obstante la mayoría de los estudios analizan solamente algunas de las 9 regiones variables del ARNr 16S. La información genética obtenida de la secuenciación permite agrupar de acuerdo con el porcentaje de semejanza de sus ARNr 16S, usando un punto de corte de semejanza de 97%, para definir las unidades taxonómicas operacionales (24). En los últimos años, el rápido desarrollo de las técnicas de secuenciación de última generación ha permitido secuenciar un gran número de taxones mediante el análisis de regiones variables del gen ARNr 16S, de manera más rápida y con un costo menor que la secuenciación tipo Sanger (4). Además, estas técnicas evitan el paso previo de clonación y/o cultivo, permitiendo que las comunidades microbianas puedan ser evaluadas con una mayor resolución y facilitando la identificación de las especies menos abundantes (25). Las dos plataformas de secuenciación masiva más empleadas actualmente son el sistema de pirosecuenciación 454, el cual permite obtener secuencias de un tamaño de hasta 600 pares de bases y la plataforma Illumina, la cual

proporciona lecturas de secuencias más cortas (150 pares de bases), pero con una mayor profundidad (mayor número de lecturas) y a un menor costo (1,26,27). Un punto clave para el uso adecuado de estas estrategias, es la selección de la o las regiones variables a analizar del gen ARNr 16S (regiones V1, V2, V4 y V6 más comúnmente estudiadas), ya que se ha observado que el análisis individual puede subestimar la presencia de diversos grupos de bacterias. Por ello, se ha sugerido la secuenciación de fragmentos largos, que incluyan varias regiones variables, como la mejor opción para definir nuevos taxones (28). Estas técnicas de secuenciación masiva han sido empleadas principalmente en la comparación de la microbiota en diferentes grupos de estudio, por ejemplo sujetos obesos vs. sujetos delgados, en la evaluación del efecto de antibióticos en la composición de la microbiota intestinal y en la identificación de perfiles de microbiota intestinal asociados a trastornos intestinales como el síndrome de colon irritable (29-32).

METAGENÓMICA

Aun cuando el uso de técnicas basadas en el estudio del gen ARNr 16S han permitido avances importantes en el conocimiento de la composición de la microbiota intestinal y su comparación en distintas enfermedades; éstas no son útiles para establecer posibles relaciones biológicas funcionales entre la microbiota y la presencia de enfermedades. Por ello, ha sido necesario el desarrollo de abordajes que proporcionen información más detallada de las comunidades bacterianas, tal es el caso de la metagenómica, la cual consiste en la secuenciación de la totalidad de los genomas microbianos (33). La secuenciación del metagenoma genera información tanto de la diversidad genética como de las propiedades funcionales y metabólicas presentes en una comunidad bacteriana. Así, los datos funcionales generados de metagenoma intestinal permiten identificar qué rutas metabólicas se ven afectadas y cómo la microbiota puede contribuir al mecanismo de los estados de salud y enfermedad (34). Las principales limitantes de esta estrategia es el costo aún elevado y el manejo computacional de grandes conjuntos de datos. Los primeros estudios metagenómicos en el campo de la gastroenterología se realizaron en sujetos sanos y en pacientes con enfermedad de Crohn, encontrando una diversidad reducida del filo Firmicutes en los pacientes con enfermedad de Crohn (35).

De manera reciente, estudios de asociación del metagenoma completo han mostrado tener poder predictivo para enfermedades como la diabetes tipo 2, sugiriendo su posible uso en el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico basadas en el metagenoma intestinal (36). Sin embargo, es importante considerar que los estudios metagenómicos proveen información basada en el contenido de microorganismos (vivos o muertos), por lo que otras metodologías como la metatranscriptómica y la metaproteómica son necesarias para disponer de un análisis funcional más profundo (37). El uso conjunto de estas metodologías podría ser de gran utilidad para el establecimiento de estrategias diagnósticas y terapéuticas, que permitan el desarrollo de una medicina más personalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65.
2. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:121-31.
3. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136:65-80.
4. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11070-5.
5. Dear KL, Elia M, Hunter JO. Do interventions which reduce colonic bacterial fermentation improve symptoms of irritable bowel syndrome? *Dig Dis Sci*. 2005;50:758-66.
6. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grange C, Vassez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16731-6.
7. Loh G, Blaut M. Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut Microbes*. 2012;3:544-55.
8. Ingham CJ, Sprengels A, Bomer J, Molenaar D, van den Berg A, van Hylckama Vlieg JE, de Vos WM. The micro-Petri dish, a million-well growth chip for the culture and high-throughput screening of microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:18217-22.
9. D'Onofrio A, Crawford JM, Stewart EJ, Witt K, Gavrish E, Epstein S, Clardy J, Lewis K. Siderophores from neighboring organisms promote the growth of uncultured bacteria. *Chem Biol*. 2010;17:254-64.
10. Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiol Rev*. 1987;51:221-71.
11. Tzeneva VA, Heilig HG, van Vliet WA, Akkermans AD, de Vos WM, Smidt H. 16S rRNA targeted DGGE fingerprinting of microbial communities. *Methods Mol Biol*. 2008;410:335-49.
12. Li F, Hullar MA, Lampe JW. Optimization of terminal restriction fragment polymorphism (TRFLP) analysis of human gut microbiota. *J Microbiol Methods*. 2007;68:303-11.
13. Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Kemsley EK, Lund EK, Jamieson C, Johnson IT, Nabad A. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:134.
14. Carey CM, Kirk JL, Ojha S, Kostrzynska M. Current and future uses of real-time polymerase chain reaction and microarrays in the study of intestinal microbiota, and probiotic use and effectiveness. *Can J Microbiol*. 2007;53:537-50.

15. Inglis GD, Thomas MC, Thomas DK, Kalmokoff ML, Brooks SP, Selinger LB. Molecular methods to measure intestinal bacteria: a review. *J AOAC Int.* 2012;95:5-23.
16. Zwieler J, Liszt K, Handschur M, Lassl C, Lapin A, Haslberger AG. Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of *Bacteroides*, *bifidobacteria* and *Clostridium* cluster IV in institutionalized elderly. *Exp Gerontol.* 2009;44:440-6.
17. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:312-22.
18. Moter A, Göbel UB. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of microorganisms. *J Microbiol Methods.* 2000;41:85-112.
19. Rigottier-Gois L, Bourhis AG, Gramet G, Rochet V, Doré J. Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. *FEMS Microbiol Ecol.* 2003;43:237-45.
20. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1034-41.
21. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, Doerffel Y. Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:147-61.
22. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
23. Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Molenaar D, Kajander K, Surakka A, Smidt H, de Vos WM. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol.* 2009;11:1736-51.
24. Clarridge JE 3rd. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:840-62.
25. Maccaferri S, Biagi E, Brigidi P. Metagenomics: key to human gut microbiota. *Dig Dis.* 2011;29:525-30.
26. Wang Y, Chen Y, Zhou Q, Huang S, Ning K, Xu J, Kalin RM, Rolfe S, Huang WE. A culture-independent approach to unravel uncultured bacteria and functional genes in a complex microbial community. *PLoS One.* 2012;7:e47530.
27. Shokralla S, Spall JL, Gibson JF, Hajibabaei M. Next-generation sequencing technologies for environmental DNA research. *Mol Ecol.* 2012;21:1794-805.
28. Liu Z, DeSantis TZ, Andersen GL, Knight R. Accurate taxonomy assignments from 16S rRNA sequences produced by highly parallel pyrosequencers. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:e120.
29. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457:480-4.
30. 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:e280.
31. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, Weidler EM, Qin X, Coarfa C, Milosavljevic A, Petrosino JF, Highlander S, Gibbs R, Lynch SV, Shulman RJ, Versalovic J. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141:1782-91.
32. Jeffery IB, Quigley EM, Öhman L, Simrén M, O'Toole PW. The microbiota link to irritable bowel syndrome: an emerging story. *Gut Microbes.* 2012;3:572-6.
33. Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, Rohwer F. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *J Bacteriol.* 2003;185:6220-3.
34. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut.* 2008;57:1605-15.
35. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006;55:205-11.
36. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013;498:99-103.
37. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes.* 2013;62:3341.

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Dra. Claudia Herrera
Dr. Francisco Guarner

El intestino humano es el entorno natural para un ecosistema microbiano diverso y dinámico, cuya estructura y funciones son un objetivo importante de estudio en biomedicina. Los estudios experimentales en animales libres de gérmenes (LG) han puesto de manifiesto la importancia de estas comunidades microbianas para el crecimiento y el desarrollo normal y para el mantenimiento de la salud. El advenimiento de tecnologías de secuenciación de alto rendimiento junto con el desarrollo de análisis han permitido una investigación más precisa de las comunidades microbianas de un nicho ecológico determinado. Previamente, el estudio por medio de cultivos no era capaz de proveer un perfil confiable de todas las comunidades presentes debido a la dificultad de su crecimiento en los medios de laboratorio. Estas nuevas técnicas son independientes de cultivo, haciendo posible la caracterización de comunidades microbianas a través del análisis del material genético presente.(1) Este nuevo abordaje ha llevado a acuñar el término de metagenómica, definido como el estudio de material genético recuperado directamente de muestras ambientales.(2) El metagenoma es el contenido genético colectivo de los genomas combinados de los componentes de una comunidad ecológica. (3) (Tabla 1) Se estima que la microbiota intestinal a nivel del colon está compuesta por más de 10^{14} células microbianas, diez veces el número de células humanas. Sus genomas combinados (microbioma) contienen más de 5 millones de genes.(4, 5) Las bacterias que colonizan el intestino humano han sido bien descritas y pertenecen predominantemente a Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacterias.(4)

El concepto de una relación simbiótica entre anfitrión y microbioma en el intestino, en términos de beneficios, se basa principalmente en estudios realizados con animales (LG) (Tabla 2) (6, 7). Estos estudios han mostrado diferencias importantes entre los animales LG y animales colonizados en su anatomía y fisiología y, de manera interesante, la reconstitución de la microbiota de los animales LG por medio de implante fecal proveniente de sus homólogos colonizados restaura la mayor parte de las deficiencias. (8) Las principales funciones de la microbiota intestinal se atribuyen en tres categorías: metabólicas, tróficas y de protección.

FUNCIONES METABÓLICAS

La fermentación de residuos no digeribles de la dieta y el moco endógeno producido por el epitelio son de las principales funciones de la microbiota del colon. Resultados de esta actividad metabólica son la recuperación de energía y sustratos absorbibles para el anfitrión, y el suministro de energía y productos nutritivos para el crecimiento y proliferación bacteriana. (9, 10) Esto ocurre predominantemente en el colon proximal. Esta fermentación no sólo cambia la composición de la microbiota intestinal y su actividad sino que también contribuye a la modulación de metabolitos bioactivos que pueden alcanzar la circulación, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) butirato, propionato y acetato son los mejor estudiados. Estos metabolitos pueden modificar los niveles de varias hormonas intestinales que participan en la homeostasis de la glucosa y la energía. (11) Las vías moleculares que subyacen a estos efectos beneficiosos de los AGCC permanecen en gran parte desconocidas. Sin embargo, la identificación de la familia de receptores acoplados a proteínas G que se unen a estos productos ha puesto de manifiesto nuevos mecanismos potenciales de acción de los AGCC en la homeostasis de la glucosa. (12) La expresión de estos receptores parece estar regulada por la propia microbiota intestinal. (13) Se ha demostrado que el butirato y el acetato pueden suprimir el aumento de peso en ratones con obesidad inducida, y tanto el butirato como el propionato pueden promover la saciedad. (14, 15)

Datos recientes del síndrome metabólico sugieren que los cambios en la composición de microbioma intestinal pueden jugar un papel en el trastorno. En modelos animales, el trasplante de microbiota intestinal de ratones obesos a no obeso LG, dio lugar a la transferencia de características asociadas al síndrome metabólico del donante al receptor. (16) En otro estudio se ha encontrado un cambio en la abundancia de Bacteroidetes y Firmicutes en la obesidad. (17)

FUNCIONES TRÓFICAS

Crecimiento y diferenciación celular epitelial

En humanos y otros mamíferos, los estudios han demostrado que la microbiota intestinal tiene un efecto considerable en el desarrollo del tracto gastrointestinal. En ratones LG se encuentra reducida el área de superficie intestinal así como el grosor de las vellosidades. (18) Los tres principales AGCC estimulan la proliferación de células epiteliales y la diferenciación en el intestino grueso y delgado in vivo. (9) El butirato es una importante fuente de energía para las células epiteliales intestinales y juega un papel en el mantenimiento de la homeostasis del colon. Ejerce potentes efectos sobre una variedad de funciones de la mucosa del colon tales como la inhibición de la inflamación y la carcinogénesis, además refuerza diversos componentes de la barrera de defensa del colon y disminuye el estrés oxidativo. (14)

Interacciones entre bacterias intestinales y la inmunidad del anfitrión

La mucosa intestinal es la principal interfaz entre el sistema inmune y el medio ambiente externo. No es sorprendente que los tejidos linfoides asociados al intestino contengan la mayor reserva de células inmunocompetentes en el cuerpo humano. Animales criados en un ambiente libre de gérmenes (LG) tienen bajas densidades de células linfoides en la mucosa del intestino, y las concentraciones circulantes de inmunoglobulinas en la sangre son bajas. (19) Los patrones moleculares asociados a bacterias presentes en la microbiota intestinal son reconocidos por diversos receptores, como los receptores tipo Toll, que migran a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde los antígenos se unen a los receptores de MHC de clase II y presentan a células T, provocando activación y diferenciación. (20) Este proceso sirve como un puente entre la microbiota gastrointestinal y el sistema inmune sistémico, y ayuda a explicar cómo la diversidad microbiana gastrointestinal está involucrado en el desarrollo y la regulación de la respuesta inmune fuera del tracto gastrointestinal.

Inmunidad innata

El diálogo entre el anfitrión y las bacterias en la superficie de la mucosa es necesario para el desarrollo de un sistema inmune competente. La microbiota intestinal está en constante contacto con las superficies epiteliales de la mucosa intestinal, donde interactúa con células dendríticas. (20) En animales LG se ha observado una reducción en el número de células dendríticas intestinales y la colonización con bacterias es suficiente para reclutar células dendríticas en el intestino. (21, 22) Las células presentadoras de antígeno intestinales tienen la capacidad de proteger al cuerpo contra infecciones, al mismo tiempo que mantiene tolerancia inmune hacia la microbiota intestinal normal. La microbiota ha sido implicada en la tolerancia oral. La respuesta sistémica a un antígeno específico puede ser anulada después de ingerir el mismo antígeno. Este efecto persiste durante varios meses en ratones convencionales, mientras que en ratones LG la falta de respuesta sistémica persiste durante pocos días. (23) Después de la administración oral de ovoalbúmina, los ratones LG mantienen una respuesta inmunitaria Th2 y producen anticuerpos IgE contra ovoalbúmina. (24) Esta respuesta puede corregirse si se reconstituye la flora, pero sólo es eficaz en ratones recién nacidos. (25)

Se ha demostrado la influencia sistémica de la microbiota en la regulación de los neutrófilos. Las ratas LG tienen números reducidos de neutrófilos. (26) También se ha observado que los ratones LG tienen densidades de mastocitos intestinales más bajas que los ratones convencionales. (19) La interacción temprana entre el tejido linfoide asociado al intestino y la flora parece ser crucial para el adecuado desarrollo de los circuitos inmunoreguladores sistémicos y de la mucosa.

Inmunidad adaptativa

La microbiota intestinal juega un papel importante en el desarrollo de células T CD4+, tanto dentro como fuera del intestino. Se ha observado una marcada disminución en el número de células CD4+ en la lámina propia de

ratones LG, además el bazo y ganglios linfáticos mesentéricos presentan ausencia de zonas de linfocitos. Los ratones LG tienen un desequilibrio Th1/Th2: su respuesta inmune está inclinada hacia la respuesta Th2. (27) Estudios recientes han demostrado la asociación de especies bacterianas específicas con el desarrollo de determinados subtipos de células T. *B. fragilis* induce el desarrollo de una respuesta sistémica Th1 a través del polisacárido A. (27) Mientras que las bacterias filamentosas segmentadas son potentes inductoras de células Th17. (28) Especies de *Clostridium* han mostrado capacidad de promover la inducción de células T reguladoras. (29)

Las células B asociadas al intestino se encuentran mayormente en las placas de Peyer y la mayoría son IgA secretoras. Las bacterias en las heces humanas están recubiertas en su mayoría por IgA. (30) Se ha encontrado una disminución en los niveles de IgA intestinal en animales LG. (31) También se ha encontrado que los niveles séricos de IgG están reducidos en estos animales, (32) mientras que el isotipo IgE se encontró en niveles elevados a nivel local intestinal y a nivel sistémico en el suero de ratas LG. (33) Además de la regulación homeostática del sistema inmune, otras funciones tróficas de la microbiota incluyen el control de las células epiteliales de proliferación y la diferenciación y la modulación de ciertas vías neuroendocrinas.

Funciones protectoras (efecto barrera)

La microbiota es una línea crucial para la resistencia a la colonización por microorganismos exógenos. Varios mecanismos han sido implicados en el efecto barrera. In vitro, las bacterias compiten por los sitios de unión en el borde en cepillo del epitelio celular. (34) Las bacterias no patógenas pueden impedir la adhesión y la posterior entrada de bacterias enteropatógenas en las células epiteliales. (35) Además, las bacterias compiten por la disponibilidad de nutrientes en los nichos ecológicos. Por último, las bacterias pueden inhibir el crecimiento de competidores mediante la producción de sustancias antimicrobianas llamadas bacteriocinas. (36) El anfitrión puede controlar la producción de estas sustancias ya que la mayoría de ellos están compuestos de proteínas degradables por las proteasas digestivas.

CONCLUSIONES

La comunidad microbiana tiene un papel beneficioso en la homeostasis, modulando el sistema inmune, influyendo en el desarrollo y fisiología del anfitrión, el desarrollo de órganos y el metabolismo. Aunque los mecanismos moleculares de las interacciones anfitrión-microorganismo permanecen en gran parte desconocidos, se ha comenzado a identificar las vías de señalización claves de la regulación homeostática entre la microbiota intestinal y su anfitrión.

Tabla 1
Glosario de términos

Disbiosis: desequilibrio en la composición bacteriana de un nicho ecológico en comparación con el patrón considerado normal

Enterotipo: clasificación de la comunidad de la microbiota intestinal humana en tres grupos, de acuerdo a la distinta composición del ecosistema

Metagenoma: genoma colectivo del conjunto de micro-organismos que constituyen una comunidad ecológica

Metagenómica: estudio del material genético de las muestras recuperadas directamente de un determinado entorno biológico para conocer su composición microbiana, evitando la necesidad de aislamiento y cultivo individual de sus componentes

Microbioma: genoma colectivo del conjunto de simbioses que colonizan un nicho ecológico o animal anfitrión

Microbiota: conjunto de comunidades microbianas que coloniza un determinado nicho ecológico

Filotipo: grupo microbiológico definido por el grado de similitud entre secuencias de ADN que codifica para el RNA ribosómico 16S, más que por características fenotípicas

Simbiosis: forma de interacción biológica que hace referencia a la relación estrecha y persistente entre organismos de distintas especies. La interacción biológica puede ser: mutualista, cuando ambos miembros obtienen beneficio; comensal, cuando uno de los miembros de la simbiosis obtiene beneficio sin generar perjuicio al otro, y parasitaria, cuando uno de los miembros de la simbiosis obtiene beneficio en detrimento del otro

Adaptado de: Robles Alonso V, Guarner F. Intestinal Microbiota Composition in Adults. In: Guarino A, Quigley EMM, Walker WA, editors. Probiotic bacteria and their effect on human health and well-being. Basel ; New York 2013. p. 17-24

Tabla 2
Impacto de la microbiota en la anatomía y la fisiología del anfitrión

Ratones libres de gérmenes vs colonizados

Nutrición, crecimiento y desarrollo:

Reducido
Peso de órganos (corazón, hígado, pulmones)
Gasto cardíaco
Consumo de oxígeno
Aumento
Ingesta de alimento

Sistema inmune:

Reducido
Ganglios linfáticos mesentéricos y sistémicos
Tejido linfoide asociado a la mucosa
Niveles séricos Inmunoglobulina
Aumento
Susceptibilidad a infecciones

El tamaño corporal y peso de los órganos (corazón, pulmón e hígado), así como el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno, se encuentran significativamente reducidos en los ratones libres de gérmenes en comparación con sus homólogos convencionalmente colonizados. Sin embargo, la ingesta de alimentos es mayor en los ratones libres de gérmenes. Esta observación sugiere que la colonización microbiana juega un papel en el crecimiento y el desarrollo del cuerpo, así como en la recolección de energía de los alimentos. Por otro lado, el tejido linfoide asociado a la mucosa, ganglios linfáticos y los niveles de gamma-globulina sérica están reducidos en animales libres de gérmenes, y la susceptibilidad a la infección está altamente aumentada.

Adaptado de: Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. The British journal of nutrition. 2013 Jan;109 Suppl 2:S21-6. PubMed PMID: 23360877

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004 Dec;68(4):669-85. PubMed PMID: 15590779. Pubmed Central PMCID: 539003.
- Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 Jan;24(1): 4-10. PubMed PMID: 18043225.
- Robles Alonso V, Guarner F. Intestinal Microbiota Composition in Adults. In: Guarino A, Quigley EMM, Walker WA, editors. *Probiotic bacteria and their effect on human health and well-being.* Basel ; New York 2013. p. 17-24.
- Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012 Jun 14;486(7402):207-14. PubMed PMID: 22699609. Pubmed Central PMCID: 3564958.
- Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. *Nature.* 2012 Jun 14; 486(7402): 215-21. PubMed PMID: 22699610. Pubmed Central PMCID: 3377744.
- Wostmann BS. The germfree animal in nutritional studies. *Annu Rev Nutr.* 1981;1: 257-79. PubMed PMID: 6764717.
- Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *The British journal of nutrition.* 2013 Jan;109 Suppl 2:S21-6. PubMed PMID: 23360877.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006 Jul; 7(7):688-93. PubMed PMID: 16819463. Pubmed Central PMCID: 1500832.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003 Feb 8; 361(9356):512-9. PubMed PMID: 12583961.
- Kelly D, Mulder IE. Microbiome and immunological interactions. *Nutrition reviews.* 2012 Aug;70 Suppl 1:S18-30. PubMed PMID: 22861803.
- Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab.* 2012 Apr 4;15(4):421-31. PubMed PMID: 22482725.
- Covington DK, Briscoe CA, Brown AJ, Jayawickreme CK. The G-protein-coupled receptor 40 family (GPR40-GPR43) and its role in nutrient sensing. *Biochem Soc Trans.* 2006 Nov;34(Pt 5):770-3. PubMed PMID: 17052194.
- Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, Muccioli GG, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPARgamma-related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem.* 2011 Aug;22(8):712-22. PubMed PMID: 21115338.
- Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 15;27(2):104-19. PubMed PMID: 17973645.
- Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Jr., Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One.* 2012;7(4):e35240. PubMed PMID: 22506074. Pubmed Central PMCID: 3323649.
- Blaut M, Klaus S. Intestinal microbiota and obesity. *Handbook of experimental pharmacology.* 2012 (209):251-73. PubMed PMID: 22249818.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1022-3. PubMed PMID: 17183309.
- Reinhardt C, Bergentall M, Greiner TU, Schaffner F, Ostergren-Lunden G, Petersen LC, et al. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling. *Nature.* 2012 Mar 29;483(7391):627-31. PubMed PMID: 22407318. Pubmed Central PMCID: 3885420.
- Kunii J, Takahashi K, Kasakura K, Tsuda M, Nakano K, Hosono A, et al. Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. *Immunobiology.* 2011 Jun;216(6):692-7. PubMed PMID: 21281976.
- Hrncir T, Stepankova R, Kozakova H, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H. Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice. *BMC immunology.* 2008;9:65. PubMed PMID: 18990206. Pubmed Central PMCID: 2588440.
- Haverson K, Rehakova Z, Sinkora J, Sver L, Bailey M. Immune development in jejunal mucosa after colonization with selected commensal gut bacteria: a study in germ-free pigs. *Veterinary immunology and immunopathology.* 2007 Oct 15;119(3-4): 243-53. PubMed PMID: 17643495.
- Williams AM, Probert CS, Stepankova R, Tlaskalova-Hogenova H, Phillips A, Bland PW. Effects of microflora on the neonatal development of gut mucosal T cells and myeloid cells in the mouse. *Immunology.* 2006 Dec;119(4):470-8. PubMed PMID: 16995882. Pubmed Central PMCID: 2265821.
- Moreau MC, Gaboriau-Routhiau V. The absence of gut flora, the doses of antigen ingested and aging affect the long-term peripheral tolerance induced by ovalbumin feeding in mice. *Research in immunology.* 1996 Jan;147(1):49-59. PubMed PMID: 8739328.
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *Journal of immunology.* 1997 Aug 15;159(4):1739-45. PubMed PMID: 9257835.
- Hansen JS, Nygaard UC, Lyle R, Lovik M. Early life interventions to prevent allergy in the offspring: the role of maternal immunization and postnatal mucosal allergen exposure. *International archives of allergy and immunology.* 2012;158(3):261-75. PubMed PMID: 22398405.
- Ohkubo T, Tsuda M, Tamura M, Yamamura M. Impaired superoxide production in peripheral blood neutrophils of germ-free rats. *Scandinavian journal of immunology.* 1990 Dec;32(6):727-9. PubMed PMID: 1702900.
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 2005 Jul 15;122(1):107-18. PubMed PMID: 16009137.
- Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity.* 2009 Oct 16;31(4):677-89. PubMed PMID: 19833089.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011 Jan 21;331(6015):337-41. PubMed PMID: 21205640.
- Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nature reviews Immunology.* 2012 Dec;12(12):821-32. PubMed PMID: 23103985.
- Crabbe PA, Bazin H, Eyssen H, Heremans JF. The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing IgA in the gut. The germ-free intestinal tract. *International archives of allergy and applied immunology.* 1968;34(4):362-75. PubMed PMID: 4176641.
- Kuhn KA, Stappenbeck TS. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota. *Seminars in immunology.* 2013 Nov 30;25(5):364-9. PubMed PMID: 24169518. Pubmed Central PMCID: 3864652.
- Durkin HG, Chice SM, Gaetjens E, Bazin H, Tarcsay L, Dukor P. Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. II. Modulation of IgE isotype expression on Peyer's patch cells by feeding with certain bacteria and bacterial cell wall components or by thymectomy. *Journal of immunology.* 1989 Sep 15;143(6):1777-83. PubMed PMID: 2789249.
- Abedi D, Feizizadeh S, Akbari V, Jafarian-Dehkordi A. In vitro anti-bacterial and anti-adherence effects of *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus* on *Escherichia coli*. *Research in pharmaceutical sciences.* 2013 Oct;8(4):260-8. PubMed PMID: 24082895. Pubmed Central PMCID: 3757591.
- Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, Vecchi M, Pizarro TT. Central Role of the Gut Epithelial Barrier in the Pathogenesis of Chronic Intestinal Inflammation: Lessons Learned from Animal Models and Human Genetics. *Frontiers in immunology.* 2013;4:280. PubMed PMID: 24062746. Pubmed Central PMCID: 3775315.
- Wall R, Ross RP, Ryan CA, Hussey S, Murphy B, Fitzgerald GF, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clinical medicine Pediatrics.* 2009;3:45-54. PubMed PMID: 23818794. Pubmed Central PMCID: 3676293.

DISBIOSIS Y TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

Dra. Mercedes Amieva-Balmori
Dr. José María Remes Troche

INTRODUCCIÓN

A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios se le ha denominado *disbiosis*. La *disbiosis* se ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad, y los trastornos funcionales digestivos. El prototipo de los trastornos funcionales digestivos es el síndrome de intestino irritable (SII) y aunque no se conoce cuál es la causa, actualmente se cree que esta enfermedad tiene una etiología multifactorial en la cual varios agentes interactúan produciendo alteraciones sensitivas y motoras dentro del sistema nervioso entérico.¹ Las infecciones, los trastornos emocionales y la dieta son algunos de los factores que más se han relacionado con el SII. Recientemente, se han demostrado diferencias importantes en la microbiota de los pacientes con SII en comparación con los controles sanos; en los pacientes se ha demostrado un incremento de 2 veces en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, y también se ha documentado que los pacientes con SII tienen menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium spp* que los controles sanos.^{2,3}

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La probabilidad de que la flora entérica o microbiota pueda jugar un papel en la patogénesis del SII, ha comenzado a atraer la atención científica recientemente, a pesar de que existen pruebas que sugieren un vínculo entre éstos, desde hace algún tiempo, existen varios puntos muy controversiales (Tabla 1).

El abuso de antibióticos y SII: Los antibióticos representan la causa más común y significativa de alteración en la microbiota intestinal.⁴ El potencial de un agente antimicrobiano para afectar la flora intestinal radica en varios factores como: el espectro de su actividad, su dosis, su farmacocinética y el tiempo de su administración. Así pues, por ejemplo los antibióticos contra bacterias gram positivas y gram negativas tienen un mayor efecto sobre la flora intestinal. En la Tabla 1 se mencionan algunos efectos sobre la flora intestinal de antibióticos usados comúnmente¹. Dentro de las consecuencias del abuso de antibióticos que favorecen a la *disbiosis* está

la disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por parte de los colonocitos; y la disminución de las beta-glicosidasas de origen bacteriano, grupo de enzimas indispensables para la digestión y degradación de productos como la soya.

Respecto a la evidencia del abuso de antibióticos y el desarrollo de síntomas digestivos, existe un estudio que consistió en una encuesta a 421 sujetos en una clínica de atención primaria en el Reino Unido, que recibieron antibióticos en un periodo de hasta 4 meses; en este estudio se demostró que el uso de antibióticos se asoció con el incremento de riesgo de padecer síntomas de SII de hasta 3 veces más que los sujetos que no tomaron antibióticos (RM 3.7).⁵

SII Post-infeccioso: La incidencia de datos clínicos de SII posterior a una infección gastrointestinal se ha informado en promedio en 9-10% basado en dos revisiones sistemáticas, pero varía según el caso del 4 al 36%.^{6,7,8} En una revisión sistemática, Thabane y col.⁹ concluyeron que el riesgo global para desarrollar SII se incrementa hasta 6 veces más en sujetos jóvenes, después de presentar una gastroenteritis bacteriana. Otros factores asociados al desarrollo de SII-Postinfeccioso es el hecho de haber tenido fiebre prolongada (más de 72 horas) durante el episodio de gastroenteritis, el género femenino y la coexistencia de ansiedad y depresión.

Probablemente el estudio más relevante al respecto es el de Marshall y col en 2006,¹⁰ en donde se describe la incidencia de SII-Postinfeccioso en una cohorte de 2,069 sujetos residentes del condado de Walkerton, Canadá, que ingirieron agua potable contaminada con *E.coli* 0157:H7 y *Campylobacter jejuni* y a quienes 2 años después del episodio agudo se les evaluó la incidencia de SII de acuerdo a los criterios de Roma I. En este estudio se demostró que la prevalencia de SII en sujetos con evidencia de gastroenteritis aguda fue del 36.2%, en sujetos con sospecha de gastroenteritis fue del 27.5% y en un grupo control de tan sólo el 10.1% (p=0.0001). Lo importante de este grupo de investigadores es que han seguido esta cohorte de pacientes hasta 8 años después del episodio y demostraron que la incidencia de SII disminuyó a 15.4%, pero se mantiene significativamente mayor que la población control (RM 3.12; 95% CI 1.99 - 5.04).¹¹ Otro dato importante de esta cohorte es que se pudo identificar que los individuos que desarrollaron SII-Postinfeccioso tienen predisposición genética específicamente para 2 genes localizados en la región del TLR9 (que codifica proteínas que reconocen antígenos bacterianos), 1 gen en la región CDH1 (que codifica proteínas responsables de mantener las uniones intercelulares), y un gen más para IL-6.¹²

El agente natural de la infección no parece conferir un riesgo adicional e incluso se ha asociado el mismo riesgo con bacterias, virus e incluso parásitos. Por ejemplo,¹³ en una cohorte de 197 sujetos infectados de forma aguda por un virus parecido al Norwalk que desarrollaron gastroenteritis, se reportó que el 19% de los pacientes infectados, a los 2 años habían

desarrollado SII-Postinfeccioso. Un estudio que resulta muy interesante es el realizado por Wensaas KA et al.¹⁴ en Noruega en donde posterior a un brote de giardiasis (n=1250), se reporta que a 3 años (n=818), el 45.3% de los pacientes desarrollaron SII, (RR 3.31, IC 95% 2.80-3.92), 19.3% dispepsia funcional (RR 3.37, IC 95% 2.55-4.45) y 46.2% cumplieron síntomas atribuibles a síndrome de fatiga crónica (RR 3.80, IC 95% 3.18-4.532). Ésto resulta interesante ya que existe una alta prevalencia de SII asociada a otros trastornos funcionales.

Inflamación de bajo grado y disfunción intestinal: El mecanismo asociado al desarrollo de SII después de una infección, al parecer es una respuesta inflamatoria de bajo grado la cual persiste a lo largo del tiempo.¹⁵ En esta respuesta la liberación de citocinas, el incremento de linfocitos intraepiteliales y la infiltración por mastocitos y eosinófilos en la mucosa yeyunal y colónica (incluso en las capas más profunda en donde se localizan las terminaciones nerviosas) juegan un papel fundamental.¹⁶

Las evidencias sugieren que los cambios de la microbiota y la respuesta inflamatoria de bajo grado en los pacientes con SII influyen sobre la sensibilidad visceral y motilidad gastrointestinal, especialmente a nivel antro-duodenal y colorrectal. En cuanto a las alteraciones sensoriales, los estudios han mostrado que algunos pacientes con SII y disbiosis (SII-PI y SII con SIBO) desarrollan hipersensibilidad rectal, uno de los hallazgos fisiopatológicos más característicos del SII.¹⁵ Múltiples estudios plantean que los pacientes con SII tienen cambios cualitativos en la flora colónica; por ejemplo se describe que existen pacientes que pueden desarrollar proliferación de especies bacterianas que producen más gas, específicamente metano.^{17,18} La presencia de flora metanogénica se ha asociado con un tránsito colónico más lento, hiposensibilidad rectal y la presencia de alteraciones de la motilidad intestinal.^{17,18} Recientemente, Jeffery y cols.¹⁹ en un análisis de la microbiota de pacientes con SII mediante la técnica de pirosecuenciación, demostraron que 17 taxas se asociaron con un tránsito colónico lento (incluyendo las de los siguientes filotipos: *Euryarchaeota*, las de la clase: *Metanobacterias* y las de las familias *Metanobacteriaceae* y *Desulfohalobiaceae*). De igual formase describe que la presencia de *Proteobacterias*, se asocia con un incremento en el umbral del dolor durante la distensión rectal, evaluado mediante barostato.

Sobrepoblación Bacteriana y SII: A pesar que el uso de los antibióticos puede estar relacionado con el desarrollo del SII, los antibióticos con bajos niveles de absorción son una opción terapéutica potencial.²⁰ Recientemente, se ha reportado que existe un sobrecrecimiento de bacterias hasta en un 80% de los pacientes que sufren de SII.^{21,22,23,24} Este nuevo paradigma, aún muy controversial sugiere que el sobrecrecimiento bacteriano puede estar asociado con anomalías en la función motora del intestino delgado y ser la causa de los síntomas, (especialmente distensión/inflamación abdominal) y más aún que la erradicación de esta sobrepoblación bacteriana (SPB) utilizando antibióticos no absorbibles (neomicina, rifaximina) se acompaña de una mejoría sintomática. Si bien no es claro si la SPB es causa o consecuencia de las

alteraciones motoras los estudios fisiopatológicos realizados por Pimentel y cols., han demostrado que los sujetos con SPB tienen un número significativamente menor (68%) de complejos de la fase III del complejo motor migratorio y que su duración es menor cuando se compara con voluntarios sanos.²³

El estudio más completo para evaluar el papel del sobrecrecimiento de bacterias en el SII, fue el realizado por Posserud y cols.²⁵, en donde a 162 sujetos con diagnóstico de SII de acuerdo a criterios de Roma II se les realizó pruebas de aliento con lactulosa, manometría antro-duodenal, aspirado y cultivo duodenal. Si bien en este estudio la prevalencia de SPB mediante cultivo (definición de > de 100,000 UFC) en sujetos con SII no fue diferente a los sujetos normales (6% vs. 4%) cuando se hizo un sub-análisis utilizando puntos de corte menor como > 10,000 UFC y > de 5,000 UFC en el cultivo, se demostró que la prevalencia de sobrecrecimiento fue mayor en los pacientes con SII que los controles 24% vs 4% (p=0.02) y 43% vs 13% (p=0.002) respectivamente.

El estudio seminal publicado por Pimentel y cols.²⁴ en 2006 el cual consistió en un ensayo clínico controlado, doble ciego, comparando 400 mgs t.i.d de rifaximina contra placebo durante 10 días en 87 sujetos con diagnóstico de SII, demostró que la administración de rifaximina fue superior que el placebo (p=0.020). Estudios posteriores han demostrado que la administración de rifaximina en pacientes bien seleccionados como aquellos que se quejan primordialmente de distensión abdominal y/o pertenecen al grupo de SII con predominio diarrea puede ser una medida muy efectiva.²⁶

Si bien, inicialmente se utilizó la neomicina por sus propiedades de antibiótico no absorbible, el medicamento que se considera como el más apropiado, es la rifaximina, un antibiótico oral no absorbible, análogo semisintético de la rifamicina, que tiene un anillo piridoimidazol que evita su absorción gastrointestinal. La rifaximina se une de manera irreversible a la subunidad beta de la polimerasa de RNA e inhibe la síntesis del RNA bacteriano y la síntesis de proteínas. La rifaximina tiene mínima absorción gastrointestinal (0.4%), lo cual se vincula con un efecto local a nivel intestinal sobre los agentes patógenos enterales y a un bajo riesgo de efectos adversos (0.7% a 2%).

Recientemente en un meta-análisis de 5 estudios que incluyó a un total de 1,803 sujetos, se estableció que el porcentaje de sujetos que mejoran con el tratamiento con rifaximina es mayor que el grupo placebo.²⁷ De acuerdo a este meta-análisis la administración de rifaximina fue más eficaz que el placebo, para la mejoría global de síntomas en SII (RM = 1.57, IC 95% = 1.22 -2.01; ganancia terapéutica = 9.8%; número necesario a tratar (NNT) = 10.2)⁽⁴⁰⁾; también se demostró que la rifaximina fue significativamente mejor para el alivio de la distensión abdominal cuando se comparó con el placebo (RM = 1.55, IC 95% = 1.23-1.96; ganancia terapéutica = 9.9%; NNT = 10,1)). Los efectos adversos fueron similares entre los pacientes tratados con rifaximina o un placebo en todos los estudios incluidos en este metanálisis.

Uso de probióticos y prebióticos en SII: El término probiótico (del griego “pro”, en favor y “biosis”, vida) se define como microorganismos vivos, no patógenos, que al ser ingeridos ejercen una influencia positiva en la salud y la fisiología del huésped.^{28,29}

La acción benéfica de la flora intestinal puede también estimularse por alimentos no absorbibles, los cuales se conocen como *prebióticos* y que se definen como ingredientes alimenticios no absorbibles que proporcionan beneficio al huésped al estimular de forma selectiva el crecimiento y la actividad de una o más bacterias en el colon.^{30,31} Los criterios que deben reunir son: a) resistencia a la acidez gástrica, la hidrólisis enzimática y la absorción gastrointestinal; b) fermentación por la microflora intestinal; c) estimulación selectiva del crecimiento y d) actividad de bacterias intestinales que contribuyen a la salud y bienestar del huésped.

El tratamiento con probióticos ha mostrado beneficio en la mejoría global de los síntomas del SII, el dolor abdominal y la flatulencia, además está asociado con una significativa reducción del género *Bacteroides* a un nivel similar al de personas sanas, con un nivel de evidencia grado B, debido a que no todos tienen la misma efectividad y hay pocos estudios de calidad con los mismos.³² Nifkar y cols.³³ realizaron un meta-análisis de ocho estudios en pacientes con SII tratados con probióticos, que valoraron los estudios con adecuada calidad metodológica y basados en el diagnóstico establecido por los criterios de Roma. Se evaluó un total de 1,011 pacientes, que recibieron probióticos o placebo de manera aleatoria. La mejoría clínica en el grupo de pacientes que recibieron probióticos fue de 53.1% (292/550) y en el grupo placebo de 44.9% (167/372) (RM 1.22, IC 95%: 1.07- 1.04). Se concluyó mediante estos resultados que los probióticos mejoran los síntomas al compararse con el placebo, pero cabe mencionar que existen limitaciones en el metaanálisis ya que las características de los pacientes (edad, sexo, estilo de vida, dosis, cepas y duración del tratamiento) son muy heterogéneas. Las cepas que más utilidad han demostrado para el manejo de los síntomas del SII son: *B. infantis*, *B. longum*, *L. Acidophilus*, *L. Caseii*, *L. plantarum* entre otros.

El beneficio de los probióticos se debe al aumento del número de bacterias benéficas en el tubo digestivo, disminuyendo la SPB en el intestino delgado y revirtiendo el desequilibrio entre las citoquinas pro y antiinflamatorias (Figura 1). Además, refuerzan la barrera mucosa intestinal, normalizan la motilidad del tracto digestivo y la sensibilidad visceral. Por ejemplo, el probiótico VSL#3 (mezcla de 1 cepa de *Streptococcus thermophilus*, 4 de *Lactobacillus spp* y 3 de *Bifidobacterium spp*) puede proteger contra la invasión de *Salmonella* mediante la mejora de la barrera.³⁴

La acción principal de los probióticos en la función del sistema inmune es llevada a cabo por las células dendríticas, las células presentadoras de antígenos de linfocitos T presentes en las mucosas, tejido linfoide, linfa, ganglios linfáticos, bazo y sangre periférica. Se ha descrito que las *Bifidobacterias* se asocian con cambios en la regulación de citocinas anti-

inflamatorias (IL-10) y proinflamatorias (IL-12).³⁵ Los probióticos pueden regular la acción de los mastocitos cercanos a las terminaciones nerviosas dentro de la lámina propia intestinal. *L. acidophilus* aumenta la expresión de receptores μ -opioide y cannabinoides en animales sanos, un fenómeno que se asocia con la inhibición de la sensibilidad visceral equivalente a la de la morfina a dosis de 0,1mg/Kg.³⁶

Otros mecanismos implicados en el efecto benéfico de los probióticos en el SII incluyen: reducción de la mala absorción de ácidos biliares (SII-D), los lactobacilos y las bifidobacterias son capaces de desconjugar y absorber los ácidos biliares y permiten metabolizar de manera normal los nutrientes que llegan al colon que contribuyen a la formación de gas y aumento de la producción de intracolónica de AGCC.³⁷

OTRAS CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

No se puede entender a las alteraciones de la ecología intestinal sin dejar de tomar en cuenta que la dieta es la principal fuente de sustratos para la microbiota intestinal. Así pues, en el contexto de un trastorno funcional digestivo en donde existe la sospecha de *disbiosis*, se deben de considerar diferentes tipos de intervenciones terapéuticas (Figura 2). Por ejemplo, se sabe que cambios en la dieta donde se modifica el consumo de granos enteros, el almidón, las dietas bajas en residuo y el consumo de alimentos ricos en lactulosa, oligofructosa, inulina y oligosacáridos alteran la microbiota.^{38,39,40} El concepto de baja absorción pero alta fermentación de los oligo, di y mono-sacáridos así como los polioles (FODMAPs), incluyen a diferentes tipos de sustancias que son sustratos para el metabolismo de bacterias y por lo tanto producen alteración de la microbiota, sin embargo estos efectos no han sido completamente estudiados. Dietas con alto contenido de fibra producen cambios en la microbiota así como aceleramiento del tránsito colónico⁴¹.

CONCLUSIONES

En resumen, las evidencias sugieren que cambios en la composición de la microbiota o su inestabilidad (disbiosis) influyen en la fisiología gastrointestinal produciendo anormalidades de la sensibilidad visceral y motilidad gastrointestinal. Sin embargo, se requiere de más estudios para determinar el efecto de la microbiota sobre dichas alteraciones sensitivas y motoras. Por otra parte, se desconoce si estas alteraciones contribuyen a la generación de síntomas o son consecuencia de trastornos primarios de la motilidad.

Tabla 1. Mecanismos asociados a disbiosis en el Síndrome de Intestino Irritable

1. El uso de antibióticos puede predisponer a SII o a exacerbaciones del mismo.
2. Aparición de síntomas de SII posterior a infecciones (SII Post-infeccioso).
3. Inflamación de bajo grado ,tal vez provocada por bacterias lumbinales.
4. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal y reversibilidad de éste con el uso de antibióticos no absorbibles.
5. Manipulación de la flora intestinal mediante el uso de probióticos puede mejorar los síntomas en SII.

Tabla 2. Efecto de algunos antibióticos frecuentemente usados sobre la flora intestinal
 ↓ ↓ = Supresión importante ($> 4 \log^{10}$ UFC/g heces); ↓ = supresión moderada ($2-4 \log^{10}$ UFC/g heces), — = sin cambios significativos. Modificado de Ref. 1

Antibiótico	Efecto sobre Enterobacterias	Efecto sobre Enterococos	Efecto sobre Aeromonas	Efecto sobre ac. chikobacter y Bifidobacterias	Efecto para normalizar la flora intestinal tras administración
Amoxicilina	↓	↓	↓	-	Se desconoce
Amoxicilina/ Sulbactam	↓	-	↓	-	14
Amoxicilina	↓	-	↓	Se desconoce pero incrementa Candida sp.	Se desconoce
Amoxicilina/ Acido clavulánico	—	—	—	Se desconoce	Se desconoce
Cefixima	↓	-	↓	Disminuye Bifidobacterias	14
Cefotaxima	↓	-	-	Se desconoce	Se desconoce
Ceftazidima	↓	—	—	Disminuye Lactobacillus	Se desconoce
Ceftazoxima	↓	↓	↓	Disminuye Bifidobacterias	78
Ceftriaxona	↓	↓	↓	Incrementa Candida sp.	7
Imipenem/ Cilastatina	↓	↓	↓	Disminución de ac. chikobacter y Bifidobacterias	14
Metronidazol	—	—	—	Sin cambios importantes	Se desconoce
Moxifloxacina	↓	-	-	Se desconoce	14
Oxacilina	↓	-	—	Disminuye Lactobacilos o incrementa Candida sp.	Se desconoce
Piperacilina	↓	-	↓	Se desconoce	Se desconoce
Tetraciclina	—	—	—	Disminuye Lactobacillus	Se desconoce
Trimetoprim	—	—	—	Sin cambios importantes	Se desconoce

Figura 1. Mecanismos de Acción de los Probióticos

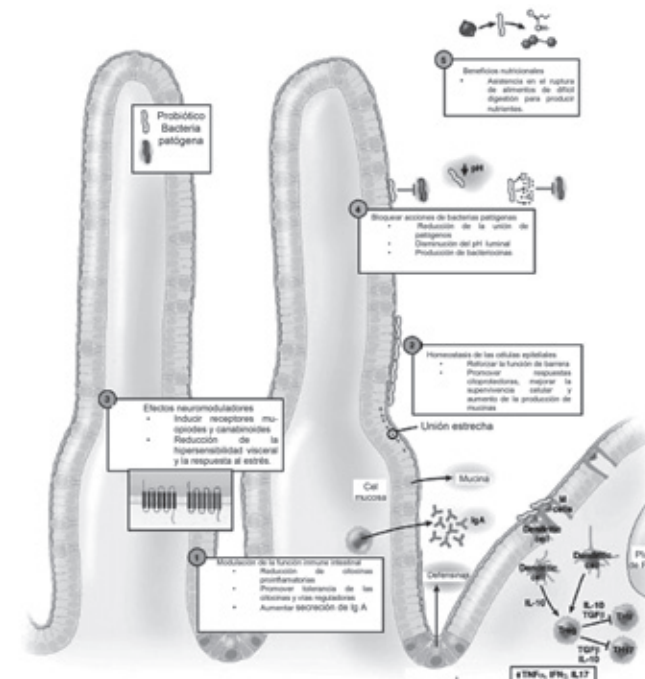
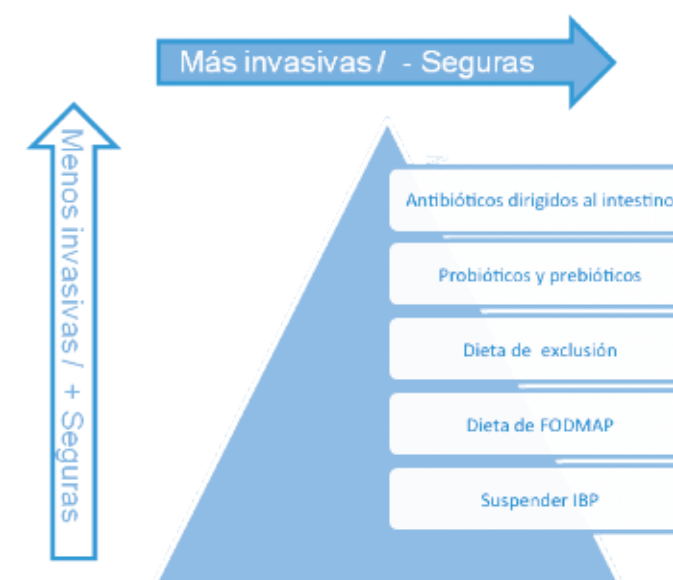


Figura 2. Estrategias de tratamiento disponible en el contexto de disbiosis y trastornos funcionales digestivos



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Remes-Troche JM. Actualidades en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable: el papel de las infecciones. *Med Int Mex* 2012;28(5):461-472.
- Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig GHJ, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*.2011;141:1792-801.
- Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*.2007;133:24-33.
- Hawrelak JA, Mayer SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 2004; 9: 180-97.
- Mendall MA, Kumar D. Antibiotic use, childhood affluence and irritable bowel syndrome (IBS). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:59-62.
- McKendrick MW, Read MW. Irritable bowel syndrome post-salmonella infection. *J Infect* 1994; 29:1-3.
- Haagsma JA, Siersema PD, De Wit NJ, Havelaar AH. Disease burden of post-infectious irritable bowel syndrome in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2010;138:1650-6.
- Schwille-Kiuntke J, Frick JS, Zanger P, Enck P. Post-infectious irritable bowel syndrome -a review of the literature. *Z Gastroenterol* 2011;49:997-1003.
- Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Therp* 2007; 26:535-44.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131(2):445-50.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM; Walkerton Health Study Investigators. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010 ;59(5):605-11.
- Villani AC, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM, Franchimont D, Marshall JK. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138(4):1502-13.
- Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(4):457-60.
- Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, Mørch K, Eide GE, Rørtveit G. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. *Gut* 2012;61(2):214-9.
- Gwee KA; Leong YI, Graham C et al. The role of psychological and biological factors in post-infective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44: 400-06.
- Chadwick V, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778-83.
- Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G1089-95.
- Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, Chong K, Chang C, Pimentel M. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1612-8.
- Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012;61:997-1006.
- Barbara G, Stanghellini V, Berti-Ceroni C y cols. Role of antibiotic therapy on long-term germ excretion in faeces and digestive symptoms after Salmonella infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1127-31.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small bowel bacterial overgrowth reduces symptom of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-6.
- Pimentel M, Chow E, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-9.
- Pimentel M, Soffer EE, Chow EJ, Kong Y, Lin HC. Lower frequency of MMC is found in IBS subjects with abnormal lactulose breath test, suggesting bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2639-43
- Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed antibiotic (rifaximin) on the symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 557-63.
- Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;5 6(6):802-8.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011 6;364(1):22-32.
- Menees SB, 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(1):28-35.
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Prebiotics, probiotics, and synbiotics approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361S-4S.
- Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:385-96.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-1.
- Roberfroid M. Prebiotics the concept revisited . *J Nutr* 2007;137:830S-7S.
- Chien S, Lam E, Lam T y cols. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28: 1624-31
- Nifkar S, Rahimi R, Rahimi F, et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Col Rect* 2008;51:1775-80.
- Dai C, Zhao DH, Jiang M y cols. VSL#3 probiotics regulate the intestinal epithelial barrier in vivo and in vitro via the p38 and ERK signaling pathways. *Int J Mol Med* 2012; 29: 202-208.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, y cols. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551.
- Rousseaux C, Thuru X, Gelot A y cols. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-37.
- Dai C, Zheng C, Jiang M y cols. Probiotic and irritable bowel syndrome. *WJG*.2013; 19: 5973-80.
- Costabile A, Klinder A, Fava F, et al. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr* 2008;99:110.
- Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011;5:220.
- Martinez I, Kim J, Duffy PR, et al. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PLoS One* 2010;5-10.
- Lewis S, Cochrane S. Alteration of sulfate and hydrogen metabolism in the human colon by changing intestinal transit rate. *Am J Gastroenterol* 2007;102:110.

DISBIOSIS Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Dra. Fabiola Bojalil Romano

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un conjunto de enfermedades caracterizadas por inflamación crónica recurrente del tracto gastrointestinal de etiología desconocida, que incluye principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), las cuales son diferenciadas por la localización del área intestinal afectada, las características de la inflamación y las complicaciones que pueden presentar. Aunque la EII es de etiología desconocida, se han postulado varias teorías que han tratado de explicar la etiopatogenia de dicha patología. La primera implica una inflamación intestinal persistente, la segunda propone defectos en la barrera intestinal y la tercera sugiere una inadecuada regulación inmunitaria ante antígenos. Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales se produce daño en la mucosa intestinal no han sido aclarados.

Se considera que la EII es de carácter multifactorial; la hipótesis más aceptada sobre su etiología es una inadecuada interacción de la flora intestinal con el sistema inmune del individuo, de tal manera su fisiopatología se propone como resultado de una alterada respuesta inmunitaria en individuos genéticamente susceptibles como resultado de una compleja interacción entre los factores ambientales y el sistema inmunitario, condicionada por episodios previos de infección intestinal que estimula la respuesta inflamatoria mediante citocinas proinflamatorias específicas y la respuesta linfocitaria que perpetua en el tiempo condicionando la cronicidad y la recurrencia de este proceso [1].

La EC y CUCI comparten lesiones de tipo ulcerativo en la capa mucosa del epitelio intestinal generadas por una disregulación excesiva de la respuesta inmune en contra de los microorganismos comensales del intestino en pacientes con carga genética susceptible para EII [2].

La enfermedad inflamatoria intestinal se ha convertido en una epidemia mundial emergente debido al aumento de su incidencia en diferentes partes del mundo que presentan desarrollo económico elevado. Los cambios en el estilo de vida en países desarrollados puede modificar los patrones naturales de colonización microbiana en el intestino humano.

MICROBIOTA

Se define como microbiota a la suma de todos los microorganismos (Bacterias, Archeas, Eucariontes y Virus) que residen en un huésped. La microbiota intestinal consta de un ambiente conformado por trillones de microorganismos que se dividen en 4 clases denominadas filotipos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Anaerobios obligados) son el filotipo más abundante en el intestino humano [3, 4]. Existen 2 gradientes de distribución microbiana en el tracto gastrointestinal, el primero aumenta la densidad bacteriana de proximal a distal (el estómago contiene 10^1 células bacterianas por gramo, duodeno 10^3 células por gramo, yeyuno 10^4 células por gramo, íleon 10^7 células por gramo y colon más de 10^{12} por gramo). El segundo incrementa la diversidad en el mismo eje de igual manera que la densidad [5]. La mayoría de las bacterias se encuentran en el lumen y el resto adheridas al moco o al epitelio [6, 7].

La colonización del intestino comienza desde el nacimiento en un patrón clásico que incluye como primer paso la colonización intestinal con bacterias anaerobias facultativas como *E. coli* y *Enterococcus*, el rápido incremento de estas causa el consumo de oxígeno disponible local lo cual transforma al intestino en un medio que favorece la colonización de bacterias anaerobias obligadas después de unos días después del nacimiento.

La microbiota humana presenta cambios durante el desarrollo del huésped, influidos principalmente por el estilo de vida y el medio ambiente. El intestino humano adulto posee un total aproximado de 10^{14} células bacterianas, lo cual es diez veces el número de células humanas de un individuo [8]. A la cantidad de material genético intercambiado se le denomina *microbioma*, se estima un aproximado de más de 5 mil millones de genes en el intestino humano [9, 10]. Este gran arsenal de genes provee un amplio rango de actividades metabólicas y bioquímicas que ayudan, complementan e impactan en la fisiología del huésped.

El microbioma puede cambiar rápidamente como resultado de las modificaciones en la composición de las comunidades bacterianas o genomas bacterianos individuales dando como resultado perfiles transcriptómicos, proteómicos y metabólicos modificados. Las fluctuaciones dinámicas en la microbiota combinado con el vasto número de células bacterianas y su proximidad al tejido epitelial representa un reto a la inmunidad del huésped, debido que el sobrecrecimiento bacteriano debe ser limitado para mantener una homeostasis benéfica. Es un hecho que la capacidad metabólica del intestino equipara a la del hígado, es por eso que puede ser considerado como un órgano adicional [11]. Una gran parte de la información que poseemos hoy en día proviene de la aplicación de métodos moleculares para el reconocimiento de ácidos nucleicos enfocado a la subunidad 16S del ácido ribonucleico ribosomal (16S ARNr) [12].

MICROBIOTA “NORMAL”

La definición de una microbiota en homeostasis es esencial para establecer la diferencia de patrones de colonización asociados con los diferentes estados de enfermedad. Actualmente la composición y las características funcionales de una microbiota sana continúan en estudio, sin embargo, las nuevas técnicas de biología molecular en heces fecales y muestras de mucosa intestinal han ayudado a establecer patrones de colonización “normales” que se describen en esta sección.

Estudios basados en la secuenciación del 16S ARNr resaltan que sólo de 7 a 9 de las 55 divisiones conocidas de los dominios bacterianos son detectadas en heces o mucosa de intestino humano [13]. Más del 90% de todos los filotipos (secuencias con el 97% de identidad, son asumidas como especies únicas) pertenecen solamente a 2 divisiones: *Bacteroidetes* y *Firmicutes* [14]. Las otras divisiones que han sido constantemente encontradas en muestras de mucosa intestinal distal son: *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*. De las 13 divisiones del dominio *Archaea*, sólo una de las dos especies se han visto representadas en la mucosa colónica.

Un estudio en 2 pacientes sanos, masculino y femenino, fueron examinados mediante muestras diarias por 15 y 6 meses, respectivamente, tuvieron fluctuaciones permanentes en la composición de la microbiota fecal durante el tiempo de estudio [15]. En este estudio se demuestra las variaciones temporales que pueden desarrollarse seguidas después de la exposición a diversas formas de alimentación, medicamentos, medios ambientales y cambios en el tránsito intestinal [16]. La microbiota fecal tiende a regresar a su estado basal en un fenómeno denominado recidiva. La composición de la microbiota de la luz intestinal es diferente a la que se encuentra en la mucosa intestinal.

Se realizó un estudio mediante el método de secuenciación de alto rendimiento que reveló un total de 3.3 millones de genes de bacterias no reducidas en muestras fecales en un estudio de cohortes en adultos europeos, la mayoría de ellos pacientes sanos y algunos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome metabólico. Por primera vez, este estudio mostró un catálogo de genes del microbioma intestinal humano, definido como un genoma colectivo de simbioses en un huésped. Más del 98% de los genes en este catálogo pertenece a bacterias, y el resto corresponde a virus y microorganismos protistas. Cada individuo posee un promedio de 600,000 genes microbianos en el tracto gastrointestinal. Se encontró que cerca de 300,000 genes microbianos son comunes debido a que se repitieron en el 50% de los individuos de la cohorte. El estudio identificó 1,150 especies prevalentes con al menos 160 especies por individuo [17]. Géneros como *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* son los más abundantes en muestras de heces fecales humanas, su abundancia es altamente variable entre individuos [18].

Un análisis multidimensional de secuencias metagenómicas en muestras fecales de pacientes adultos en Norte América, Europa y Japón revelaron tres grupos principales que han sido designados como “enterotipos”, esta clasificación emerge en base a la similitud en la composición. Interesantemente, la distribución entre estos enterotipos no está relacionada aparentemente con características fenotípicas como: sexo, edad, índice de masa corporal, país y continente de residencia. Cada uno de estos tres enterotipos es identificado por la variación en los niveles de uno de los tres géneros principales: *Bacteroides* (enterotipo 1), *Prevotella* (enterotipo 2), *Ruminococcus* (enterotipo 3). El concepto de los enterotipos sugiere que las variaciones en la microbiota entre individuos está generalmente estratificado, lo que indica la existencia de un número limitado de huéspedes en balance simbiótico microbiano [19]. En un estudio metagenómico se demostró disminución en la diversidad bacteriana en pacientes con EII del 25% comparado con individuos sanos [20].

TECNOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA MICROBIOTA

El aislamiento de microbios mediante técnicas de cultivo ha sido y continúa siendo muy útil para la identificación de patógenos y entender su capacidad de virulencia. Sin embargo para el estudio de comunidades bacterianas y sus características ecológicas, es realmente difícil el cultivo en el laboratorio, principalmente por la ausencia de un medio de cultivo apropiado que semeje el medio ambiente natural para su desarrollo. Debido a las grandes discrepancias entre técnicas de microscopía directa y múltiples aislamientos bacterianos, los microbiólogos han optado por apoyarse en la metagenómica para investigar la microbiota humana.

La metagenómica es definida como el estudio de material genético extraído directamente de muestras del medio con el objetivo de aislar y cultivar miembros individuales de una comunidad bacteriana [21]. Cuando el cultivo de un microbio en específico es posible, el ADN es directamente extraído y secuenciado, por el contrario cuando el cultivo de un microbio en específico es imposible, una herramienta alternativa para estudiarlo es amplificar el genoma de una célula bacteriana para secuenciarla y sumarla al catálogo de bacterias estudiadas que son reportadas en el *Proyecto del Microbioma Humano* (The Human Microbiome Project) [22]

Se han desarrollado diferentes estudios aplicados a la extracción de los ácidos nucleicos así como la metagenómica y metatranscriptomas. Los análisis de metagenómica secuencian únicamente la subunidad ribosomal 16S ADN en una muestra de DNA mediante técnicas de PCR utilizando sondas universales lo que confiere una identificación taxonómica de los microorganismos de una comunidad que posteriormente se clasifican las secuencias que concuerdan entre sí para organizarlas en bases de datos. El método de “Shotgun” donde todo el material genético de una muestra puede ser secuenciado, facilita la expresión génica de una comunidad [23].

Los métodos basados en el aislamiento de microbios en cultivos puros y los que apuntan a grupos específicos bacterianos que utilizan pruebas moleculares para propósitos específicos, no pueden proveer información certera acerca de comunidades bacterianas en su medio ambiente por lo tanto continúa siendo un misterio la interacción y la variabilidad dentro del microambiente.

MUCOSA INTESTINAL

La capa mucosa del intestino humano cubre a las células epiteliales funcionando como una barrera lubricante, protectora en contra de agentes patógenos y facilitadora del transporte gastrointestinal debido a sus propiedades físicas. La mucosa intestinal está compuesta por dos capas denominadas apical y luminal, ambas secretadas por las células calciformes de una composición proteica glucosilada denominadas mucinas [24]. La mucina 2 (MUC 2) es la principal mucina en todo el tracto gastrointestinal humano.

La capa mucosa entera representa un hábitat selectivo bacteriano debido a la adhesión específica vía lectinas y glicosidades que son expresadas en un cierto número de bacterias [25, 26]. Las bacterias son encontradas únicamente en la capa mucosa luminal principalmente debido a la estructura de la capa mucosa que está formada por capas interconectadas entre sí que forman poros de una dimensión menor a la de las bacterias lo cual inhibe la invasión a la capa apical [27]. Se ha demostrado en ratones con deficiencia de MUC 2 la presencia de sobrepoblación bacteriana y colitis espontánea así como mayor susceptibilidad a presentar colitis inducida por químicos que remite con la administración de antibióticos [28, 29].

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA Y MICROBIOTA EN EII

La genética del huésped puede contribuir a la generación de disbiosis. Mutaciones en genes específicos pueden derivar a una regulación inmune anormal afectando así la composición de la microbiota intestinal.

La importancia de la predisposición genética para el desarrollo de EII es conocida. Los polimorfismos en NOD2/CARD15 predisponen a la presentación de la enfermedad de Crohn en caucásicos, se han identificado al menos 70 loci de susceptibilidad para Crohn y 40 loci para CUCI. NOD2 es un receptor de reconocimiento de patógenos intracelular presente en células fagocíticas y células epiteliales. ATGL16L1 y genes IRGM como factores de susceptibilidad que median autofagia contribuyendo así a la eliminación intracelular bacteriana. Variantes de NOD2 (L1007X, R702W, G908R) y la variante de ATG16L1 (T300A) [30]. Se han reportado en asociación a disbiosis en pacientes con EII con una disminución en *Clostridios* [31].

BACTERIAS, RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El tracto gastrointestinal posee una interface mucosa extensa (300 a 400 m²) con estructuras y funciones destinadas al reconocimiento inmunológico del medio ambiente externo. El intestino se transforma en un complejo microambiente que contiene múltiples interacciones entre las células epiteliales y diferentes tipos de células inmunocompetentes que realizan un detallado escrutinio de los cuerpos extraños que transitan a lo largo del tracto gastrointestinal. Desde el punto de vista funcional, el tejido linfático asociado a la mucosa genera diferentes respuestas: Rechazo de patógenos potenciales y respuesta inmune activa de tolerancia a los alimentos y antígenos microbianos que no inducen inflamación clínica relevante [32].

Paradójicamente la disminución o la exacerbación de la señalización inmune puede inducir un desequilibrio en la homeostasis intestinal que inicia la respuesta inflamatoria [33]. Los pacientes con EII muestran una secreción anormal de IgG en contra de bacterias comensales (la respuesta fisiológica está basada en anticuerpos IgA que no inician una respuesta inflamatoria) [34]. Las células T presentan una respuesta aumentada en contra de los antígenos producidos por la microbiota comensal [35].

Estudios en biopsias intestinales que presentan inflamación crónica compatible con enfermedad de Crohn y CUCI han demostrado en co-cultivos con *Echerichia Coli* no patógena un aumento en el estímulo para la liberación de citocinas pro inflamatorias como Factor de Necrosis Tumoral α , Interferón γ , Interleucina 6, Interleucina 23 subunidad P19, Interleucina 12 subunidad P35, interleucina 8, interleucina 17 y quimiocinas CXCL y CXCL2 ambas estimulando la cadena inflamatoria [36, 37].

El proceso inflamatorio activa las metaloproteinasas de la matriz extracelular que provoca la degradación de esta y a su vez el desprendimiento de las células epiteliales y ulceración de la barrera epitelial como resultado. Las metaloproteinasas de la matriz son los principales mediadores del daño tisular [38].

A pesar de la evidencia acerca de la necesidad de las bacterias para el inicio de la respuesta inflamatoria, ciertas especies bacterianas de varios géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* pueden funcionar como protectores de la mucosa modulando la respuesta inflamatoria [39–42].

PAPEL DE LA FLORA COMENSAL EN LA PATOGENIA DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Una gran cantidad de estudios se han realizado que soportan con evidencia la hipótesis donde la microbiota juega un papel importante en la patogénesis de EII, particularmente estudios que incluyen modelos animales o modelos in vitro. Es de gran importancia establecer que se ha encontrado una relación directamente proporcional con relación a las zonas de mayor inflamación con

la cantidad de bacterias intestinales. La evidencia se basa en ratones libres de bacterias que no desarrollan colitis grave [43]. Más allá, la tasa de recurrencia postquirúrgica y pouchitis en pacientes con enfermedad de Crohn es mayor cuando los pacientes son sometidos a reconexión y la circulación fecal es reestablecida [44, 45].

Los pacientes con EII presentan disminución en la cantidad de bacterias comensales dominantes, como *Firmicutes* (en particular *Clostridium* clusters IX y IV) y *Bacteroidetes*, con un número incrementado de *Proteobacterias* y *Actinobacterias*. Esta observación está asociada a una disminución de niveles de ácidos grasos de cadena corta en heces de pacientes con EII. Una disminución en los niveles de butirato ha sido asociado con EII debido a que es capaz de inhibir citocinas proinflamatorias que incrementan la producción de mucinas, péptidos antimicrobianos y metabolismo de los colonocitos [46, 47].

La influencia de la microbiota en EII está también basada en el potente papel del trasplante fecal, que es eficientemente utilizado en pacientes con infección grave por *Clostridium difficile* y continua siendo controversial en pacientes con EII [48, 49].

DISBIOSIS EN COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática está caracterizada por la presencia de inflamación difusa confinada a la capa mucosa colónica que causa síntomas recurrentes que afectan la calidad de vida del paciente.

Estudios en muestras fecales y mucosa intestinal han demostrado cuantitativamente y cualitativamente cambios en la composición, lo que sugiere un desequilibrio entre bacterias protectoras y bacterias dañinas, a lo que se denomina disbiosis. Los principales cambios observados en la microbiota de pacientes con CUCI incluyen: una disminución en la diversidad, disminución de la estabilidad, sobreexpresión y subexpresión de especies individuales. Aún no se ha estudiado el efecto de los medicamentos usualmente empleados como terapia en CUCI (mesalazina, azatioprina, esteroides y antibióticos) sobre la microbiota.

La investigación en muestras de mucosa intestinal en pacientes con CUCI activo demuestran una reducción en la diversidad de la microbiota. Este hallazgo se observa en otras enfermedades diarreicas como gastroenteritis y síndrome de intestino irritable (SII) [50, 51]. Se realizó un estudio subsecuente que confirmó la disminución en la diversidad de especies bacterianas mediante análisis de secuenciación 16S ARNr en piezas quirúrgicas de pacientes con CUCI activo, el estudio sugiere que la mayoría de las bacterias comensales, principalmente miembros del filotipo *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se encuentran disminuidos en la mayoría de los pacientes [52]. La disminución de la proporción de *Bacteroidetes* en pacientes con CUCI está principalmente atribuida a bacterias pertenecientes a la familia *Prevotellaceae* lo que sugiere que la disbiosis en pacientes con CUCI está asociada a disminución en la inestabilidad temporal de la especie dominante [53].

Frank et al demostró en biopsias de mucosa intestinal tomadas de pacientes con EC y CUCI una reducción en la abundancia de secuencias rARN asociadas a *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, con un concomitante aumento de secuencias 16S rARN de *Proteobacterias* y *Actinobacterias* comparadas con pacientes control sanos. En particular la disminución relativa de *firmicutes* es debida a la disminución de poblaciones de *Clostridium* IXa y grupos IV. Como una consecuencia de esta disbiosis, se encontró incremento de *Enterobacteriaceae* en pacientes con EII comparado con controles [54].

Se han estudiado modificaciones específicas de la composición en la microbiota, principalmente bacterias potencialmente agresivas para el huésped en pacientes con CUCI. Un estudio de biopsias de mucosa intestinal en pacientes con CUCI demostró incremento de subespecies de *Desulfovibrio* identificadas mediante técnicas de PCR. Estas son bacterias anaerobias Gram negativas sulfato reductoras que están involucradas en la patogénesis de la CUCI como resultado de su capacidad productora de sulfato. Estudios *in vitro* demostraron que el ácido 5 aminosalicílico inhibe la producción de sulfato fecal, en pacientes sin tratamiento con 5 ASA tuvieron niveles mayores de sulfato [55, 56].

El incremento en la densidad bacteriana adherida al epitelio del colon son un hallazgo relevante en estudios morfológicos encontrados en biopsias en pacientes con CUCI [57]. Así mismo en cultivos de biopsias de pacientes con CUCI activo se ha encontrado que las bacterias presentan capacidad invasiva epitelial tales como variantes de *Fusobacterium varium* [58].

F. prausnitzii conocido como el mayor representante del grupo *Clostridium* *Leptum* debido a sus propiedades antiinflamatorias se encuentra disminuido en pacientes con CUCI activo [59].

DISBIOSIS EN ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn es una enfermedad heterogénea que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, causando así una amplia variedad de lesiones con diferentes características fenotípicas. A pesar de las extensas investigaciones realizadas en busca de organismos causantes de la enfermedad, no se ha encontrado ningún agente específico. En 1984 Chiodini y colaboradores propusieron a *Mycobacterium Avium paratuberculosis* como agente causal de la enfermedad de Crohn en base a su presencia en tejido intestinal [60]. Se utilizaron medicamentos antifímicos sin resultados benéficos para los pacientes sometidos por lo que la participación de estas especies continúan siendo controversiales.

En un estudio realizado por Ott y cols, la diversidad en especies en la microbiota asociada a la mucosa en pacientes con Crohn activo con colectomía presentaron una reducción marcada a comparación de pacientes control sin inflamación. El estudio utilizó la secuenciación de 16S rRNA en donde los componentes dominantes de la microbiota pueden ser distinguidos y separados mediante electroforesis en gel.

Se realizó un estudio metagenómico completo por primera vez por Manichanh y cols, quienes utilizaron muestras fecales de pacientes con enfermedad de Crohn en remisión para la construcción de bibliotecas de secuencias 16S rRNA. Se encontró una diferencia importante en la diversidad de la microbiota entre pacientes con EC y controles sanos, básicamente atribuido a una reducción del filotipo *Firmicutes* en pacientes con EC [61].

En modelos animales con EII, la inoculación de *F. prausnitzii* resulta en efectos anti inflamatorios [62]. Interesantemente una reducción de *F. prausnitzii* en muestras de mucosas ileales está relacionado con un aumento en el riesgo de reincidencia postoperatoria. La cantidad de *F. prausnitzii* en muestras fecales fueron considerablemente bajas en pacientes con Crohn activo en comparación con el grupo control de individuos sanos, sin embargo muestras de pacientes con colitis infecciosa demostraron resultados similares. Lo que esta observación sugiere que disminución en la abundancia de esta especie puede ser secundaria a la diarrea o a la inflamación de la mucosa.

En contraste se ha demostrado abundancia de especies *Enterobacteriaceae*, particularmente especies de *E. coli*, consistentemente observadas en pacientes con enfermedad de Crohn; el cambio es mayormente notable en muestras de mucosa intestinal a comparación de las muestra fecales [63].

Chassaing y Darfeuille M encontraron incremento de la *E.coli* en mucosa ileal inflamada. Particularmente de han encontrado especies de *E. coli* entero adherente invasiva en pacientes con Crohn tipo ileal [64]. Incluso se cree que *Yersinia* y *Pseudomonas* actúan como detonantes [65]. Por otro lado *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Adenovirus* y *Mycoplasma* han sido identificados como agentes asociados a remisión de la enfermedad más no relacionados a la patogenia de la enfermedad [66, 67].

DISBIOSIS EN POUCHITIS

La proctocolectomía con reservorio ileo anal es el tratamiento quirúrgico de elección para pacientes con CUCI que no responden al tratamiento médico o con neoplasia así como pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Pouchitis se define a una inflamación no específica del reservorio ileal [68], es la complicación quirúrgica más común, con una prevalencia de 23 a 40%, caracterizada por brotes inflamatorios de la mucosa del reservorio ileal [69]. Es característico encontrar la presencia de pouchitis crónica en pacientes con CUCI sometidos a proctocolectomía y es raramente visto en pacientes con poliposis adenomatosa familiar [70]. Evidencia clínica y científica sugiere que la disbiosis es un punto clave en la iniciación y progresión de la inflamación crónica en el reservorio (pouchitis). Análisis de secuencias génicas de 16S ARNr extraídas de biopsias de reservorio ileal demuestran un incremento notable de *Proteobacterias* (*E. coli* y otras *enterobacterias* pertenecientes a este filotipo), así como una disminución marcada de *Bacteroidetes* y una especie de *Firmicutes* (*F. prausnitzii*) [71]. Este patrón de composición es encontrado en pacientes que previamente tuvieron CUCI con o

sin pouchitis al tiempo del estudio, comparado con pacientes control con poliposis adenomatosa familiar sin pouchitis. La diversidad bacteriana fue considerablemente mayor en pacientes sin pouchitis con aquellos con pouchitis. No se han asociado especies específicas asociadas con pouchitis [72]. Se encontró una disminución en la concentración de *Bacteroidetes* y *Faecalibacterium prausnitzii* y un incremento en *Proteobacterias* reportado en pacientes con pouchitis comparado con controles [73, 74].

TRANSPLANTE FECAL EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Existen limitaciones tecnológicas para enumerar y simular poblaciones bacterianas, con una amplia mayoría de especies dominantes anaerobias imposibles de cultivar mediante técnicas tradicionales microbiológicas. El obstáculo que enfrentan los probióticos hoy en día es uno, cuantitativo. Las dosis orales son de 3 a 4 magnitudes menores a 100 trillones de los microorganismos contenidos en el colon [75, 76]. Este número se ve ampliamente disminuido después de su paso a través de los microambientes establecidos en el estómago y el intestino delgado. Está demostrado que pequeñas cantidades de ciertos microorganismos pueden causar grandes efectos en comunidades bacterianas ya que promueven la formación de una capa protectora (biofilm) lo cual facilita la agregación microbiana y la producción de biosurfactantes y bacteriocinas las cuales pueden selectivamente destruir microorganismos impulsando así la función de barrera en el intestino que además regulan la respuesta inflamatoria de la mucosa [77].

El trasplante fecal consiste en la transferencia de heces fecales de un donador sano (microbiota en homeostasis) a un receptor con el objetivo de reestablecer el microambiente compuesto por comunidades bacterianas. La colitis pseudomembranosa es reconocida como una complicación de la terapia antibiótica que resuelve cuando la microbiota se reestablece. Uno de los primeros estudios más mencionados pertenece a Eiseman y colaboradores en 1958 donde 4 pacientes con colitis pseudomembranosa fulminante fueron tratados con antibióticos, vasopresores, hidratación, hidrocortisona y *Lactobacillus acidophilus* sin éxito por lo que optaron por una nueva terapéutica a base de enemas fecales con recuperación inmediata de todos los pacientes [78]. En diversos artículos se demuestra la eficacia del trasplante fecal como tratamiento por infección por *clostridium difficile*. El papel de la microbiota en EII está claramente establecido razón por la cual se abre la posibilidad de modularla en beneficio del huésped, sin embargo no existe evidencia significativa que apoye el trasplante fecal como tratamiento efectivo en pacientes con enfermedad de Crohn y CUCI.

Existen diversas líneas de investigación que implican a la microbiota intestinal como detonador de la EII. Es de importancia destacar que en todo modelo animal empleado para la investigación de EII requiere la inoculación de microbiota intestinal para el desarrollo de colitis [79, 80].

El primer reporte de trasplante fecal en CUCI fue publicado en enero de 1989 por Bennet y Brinkman [81]. En un estudio retrospectivo de 6 pacientes con EII de 5 a 20 años de evolución que fallaron a la terapia con 5-aminosalicílico, azatioprina y esteroides. Los pacientes fueron pretratados con vancomicina, metronidazol, rifampicina y polietilenglicol. El trasplante fecal consistió en la administración de enemas retentivos por 5 días y se suspendió el tratamiento farmacológico de 0 a 6 semanas con resultados de 1 a 13 años en remisión clínica de la EII [82].

CONCLUSIONES

Interacciones anormales entre la microbiota y el huésped genéticamente susceptible genera inflamación intestinal y daño a nivel tisular en EII. No existe evidencia de un agente patógeno causal en CUCI y enfermedad de Crohn. Miles de microbios comensales y patógenos han sido identificados como posibles responsables de la inducción de la cadena inmunoinflamatoria y su consecuente destrucción tisular. Los estudios recientes de la microbiota intestinal en pacientes con EII revelan anomalías en su composición, caracterizadas por disminución en la diversidad de especies en las comunidades microbianas, sin embargo se muestra una alta densidad en la colonización de la mucosa e invasión epitelial en áreas con actividad de la enfermedad. La disbiosis en EII está ligada a la inestabilidad por la tendencia a presentar especies dominantes o disminución de estas. La mayoría de las investigaciones sugieren una reducción en la abundancia de *F. prausnitzii*, la cual es una especie dominante en la microbiota humana normal. Se puede considerar a la disbiosis como un proceso inmunológico patogénico en EII. Cambios en la composición de la microbiota influidos por la genética y el medio ambiente (dieta, infecciones y antibióticos) contribuyen directamente a generar una respuesta defectuosa por parte del huésped. Todos los estudios mencionados destacan el potencial terapéutico que podría existir mediante la reposición de Bacteroidetes y Firmicutes en EII. El trasplante fecal como tratamiento para EII aún no está demostrado, se necesitan más estudios para validar la eficacia de esta terapia.

Tabla 1. Un estilo de vida moderno puede estar relacionado con alteraciones en la colonización microbiana

Estilo de Vida Moderno	Estilo de Vida Tradicional
Nacimiento en Hospital / Cesarea	Nacimiento en Casa / Parto Vaginal
Familias Pequeñas	Familias grandes / hacinamiento
Construcciones urbanas / Concreto	Entorno Rural / Suelo de tierra
Entorno colonizado con microorganismos resistentes	Colonización con microorganismos del medio ambiente
Uso de antibióticos en la infancia	Sin antibióticos en la infancia
Baño diario con agua caliente y jabón	Acceso limitado a baño con agua caliente y jabón
Baja tasa de colonización con <i>Helicobacter Pylori</i>	Alta tasa de colonización con <i>Helicobacter Pylori</i>
Disminución endémica parasitaria	Parásitos Comunes
Comida conservada por refrigeración	Comida conservada por fermentación
Consumo de comida procesada	Consumo de comida natural

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Yamamoto Furusho JK “Enfermedad Inflamatoria Intestinal “ Aspectos básicos y clínicos”. Editorial Alfil. pp (2010)
- Yamamoto Furusho JK “Enfermedad Inflamatoria Intestinal Aspectos básicos y clínicos”. Editorial Alfil. Pp. (2010)
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 486, 207–214 (2012). A detailed catalogue of the human gut microbiome.
- Qin, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 464, 59–65 (2010).
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. & Finlay, B. B. Gut microbiota in health and disease. Physiol. Rev. 90, 859–904 (2010).
- Sina, C. et al.Extracellular cathepsin K exerts antimicrobial activity and is protective against chronic intestinal inflammation in mice. Gut22. (2012)
- Swidsinski, A., Loening-Baucke, V., Lochs, H. & Hale, L. P. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. World J. Gastroenterol. 11, 1131–1140 (2005)
- Xu, J. & Gordon, J. I. Honor thy symbionts. Proc. Natl Acad. Sci. USA 100, 10452–10459 (2003).
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 486, 207–214 (2012).
- Smith, K., McCoy, K. D. & Macpherson, A. J. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. Semin. Immunol. 19, 59–69 (2007).
- Gill, S. R. et al.Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science 312, 1355–1359 (2006).

12. P. Seksik, Microbiote intestinal et MICI. Pathologies liées au microbiota. Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital Saint Antoine. *El Sevier*.34.50:55(2010)
13. Atarashi, K. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 331, 337–341 (2011).
14. Eckburg, P.B et. al Diversity of the Human Intestinal microbial flora. *Science* 308, 1635 to 1638 (2005).
15. Caporaso, J.G. et.al Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol.* 12, R50 (2011).
16. Eckburg, P.B et. al Diversity of the Human Intestinal microbial flora. *Science* 308, 1635:1638 (2005).
17. Qin, J. et.al A human gut microbial gene catalogue established by metagenómica sequencing. *Nature* 464, 59 : 65 (2010).
18. Arumugam, M. et.al Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473, 174 : 180 (2011).
19. Wu, G.D et.al. Linking long term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334, 105 : 108 (2011).
20. Quin et al., A human gut microbial gene catalogue established by metagenómica sequencing. *Nature* 464, 59 : 65 .March, 2010.
21. Handelsman, J., Rondon, M.R, Brady, S.F, Clardy, J. and Goodman, R.M. Molecular Biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier of natural products. *Chem. Biol.* 5, R245 : R249 (1998).
22. Elson C.O, Sartor RB. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*; 109:1344 (2002).
23. Qin, J. et.al A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59 : 65 (2010).
24. Johansson, M. E., Larsson, J. M. & Hansson, G. C. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 108 (Suppl. 1), 4659–4665 (2011).
25. Juge, N. Microbial adhesins to gastrointestinal mucus. *Trends Microbiol.* 20, 30–39 (2012).
26. Derrien, M. et al. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes* 1, 254–268 (2010).
27. Ambort, D. et al. Calcium and pH-dependent packing and release of the gel-forming MUC2 mucin. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 5645–5650 (2012).
28. Petersson, J. et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 300, G327–G333 (2011).
29. Fu, J. et al. Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J. Clin. Invest.* 121, 1657–1666 (2011).
30. Maloy K.J, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*; 474: 298 : 306 (2011).
31. Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P, Sargent M, Datta DW, Nouvet F, et.al A population based case control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterology* 2007; 102:313 23.
32. Brandtzaeg, P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand.J.Immunol.* 70, 505 to 515 (2009).
33. Fox, G.E., Magrum, L.J., Balch, W.E., Wolfe, R.S and Woese, C.R. Classification of methanogenic bacteria by 16S ribosomal RNA characterization. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 74, 4537 to 4541 (1977).
34. Macpherson, A., Khoo, U.Y, Forgacs, I., Philpott Howard, J. and Bjarnason, I. Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. *Gut* 38, 365 to 375 (1996).
35. Pirzer, U., Schonhaar, A., Fleischer, B., Hermann, E. and Meyer zum Buschenfelde, K.H. Reactivity on infiltrating T lymphocytes with microbial antigens in Crohn's disease. *Lancet* 338, 1238 to 1239 (1991).
36. Borruel, N. et.al Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 51, 659 to 664 (2002).
37. Llopis, M. et.al *Lactobacillus casei* downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa. *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 275 to 283 (2009).
38. Pender, S.L. Do metalloproteinases contribute to tissue destruction or remodeling in the inflamed gut? *Inflamm. Bowel Dis.* 14(Suppl.2), S136 to S137 (2008).
39. Borruel, N. et.al Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut* 51, 659 to 664 (2002).
40. Llopis, M. et.al *Lactobacillus casei* downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa. *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 275 to 283 (2009).
41. Borruel, N. et.al Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am.J.Gastroenterol.* 98, 865 to 870 (2003).
42. Sokol, H. et.al *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad. Sci. USA* 105, 16731 to 16736 (2008).
43. R.K Sellon, S. Tokonology, M. Schultz et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin 10 deficient mice. *Infection and Immunity*, vol 66 no. 11, pp 5224 to 5231. (2012).
44. H.J. De Silva, P.R. Millard, N. Soper, M. Kettlewell, N. Mortensen, and D.P Jewell. Effects of the faecal stream and stasis on the ileal pouch mucosa, *Gut*, vol. 32.no 10, pp. 1166 to 1169, (2001).
45. G.R.D Haens, K. Geboes, M. Peeters, F. Baert, F. Penninckx and P. Rutgeerts. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*, col 114, no.2, pp. 262 : 267, (1998)
46. H. sokol, B. Pigneur, L. Watterlot et al., *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients, *Proceedings of the national Academy of Sciences of the United States of America*, vol.105,no43,pp 16731 to 16736, (2008)
47. C. Manichanh, N. Borruel, F. Casellas and F. Guarner. The gut microbiota in IBD, *Nature Reviews*, vol 9.no 10, pp. 559 to 608, (2012).
48. C.J Damman, S.I. Miller, C.M Surawicz, and T.L Zisman. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for faecal microbiota transplantation? *The American Journal Of Gastroenterology*, vol.107,no.10,pp.1452 to 1459, (2012).
49. S.A. Kahn, R. Gorawara Bhat and D.T. Rubin. Fecal bacteriotherapy for ulcerative colitis : patients are ready, are we? *Inflammatory Bowel Diseases*, vol.18,no.4,pp 676 to 684, (2012).
50. Mai, V., Braden, C.R., Heckendorf, J., Pironis, B. and Hirshon, J.M. Monitoring of stool microbiota in subjects with diarrhea indicates distortions in composition. *J.Clin. Microbiol.* 44, 4550 to 4552, (2006).
51. Noor, S.O. et.al Ulcerative Colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterology*. 12, 134, (2010).
52. Frank, D.N. et.al Molecular Phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 104, 13780 to 13785, (2007).
53. Martínez, C. et.al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *American Journal of Gastroenterology*. 103, 643 to 648, (2008).
54. Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, Gendler SJ, Velcich A, Lundberg JO, et.al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *American Journal of Gastroenterology*, (2011).
55. Roediger, W. E., Moore, J. & Babidge, W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 42, 1571–1579 (1997).
56. Pitcher, M. C., Beatty, E. R. & Cummings, J. H. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut* 46, 64–72 (2000).
57. Swidsinski, A. et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122, 44–54 (2002).

58. Ohkusa, T. et al. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 849–853 (2002).
59. Sokol, H. et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 1183–1189 (2009).
60. Selby, W. et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 132, 2313–2319 (2007).
61. Manichanh, C. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 55, 205–211 (2006).
62. Sokol, H. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 16731–16736 (2008).
63. Chassaing, B. & Darfeuille-Michaud, A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1720–1728 (2011).
64. Chassaing, B. & Darfeuille-Michaud, A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1720–1728 (2011).
65. N. A. Nagalingam and S. V. Lynch, "Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 18, no. 5, pp. 968–980, (2012).
66. D. Comito and C. Romano, "Dysbiosis in the pathogenesis of pediatric inflammatory bowel diseases," *International Journal of Inflammation*, vol. 2012, Article ID 687143, (2012).
67. G. De Hertogh and K. Geboes, "Crohn's disease and infections: a complex relationship," *MedGenMed Medscape General Medicine*, vol. 6, no. 3, (2004).
68. Sheperd NA, Hulten L, Tytgat GNJ, et al. Workshop: pouchitis. *Int J Colorectal Dis* (1989).
69. Shen, B. Acute and chronic pouchitis-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 323–333 (2012).
70. Shen, B. Acute and chronic pouchitis-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 323–333 (2012).
71. McLaughlin, S. D. et al. The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16S rRNA gene cloning and sequencing. *Ann. Surg.* 252, 90–98 (2010).
72. Shen, B. Acute and chronic pouchitis-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 323–333 (2012).
73. B. Shen, "Acute and chronic pouchitis-pathogenesis, diagnosis and treatment," *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 9, pp. 323–333, (2012).
74. S. D. McLaughlin, A. W. Walker, C. Churcher et al., "The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16s rRNA gene cloning and sequencing," *Annals of Surgery*, vol. 252, no. 1, pp. 90–98, (2010).
75. Backhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A. & Gordon, J. I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307, 1915–1920 (2005).
76. Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M. & Relfman, D. A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 449, 811–818 (2007).
77. Mullard, A. Microbiology: the inside story. *Nature* 453, 578–580 (2008).
78. Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G. S. & Kauvar, A. J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 44, 854–859 (1958).
79. Saleh M, Elson CO. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog. *Immunity* ;34:293–302. (2011).
80. Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol* 8:564–77. (2010).
81. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989;1:164. (1989).
82. Borody TJ, Warren EF, Leis Set al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*;37:42–7. (2003).

DISBIOSIS Y ENFERMEDAD HEPÁTICA

Dr. Luis C. Corral-Guerrero
 Dr. Braulio A. Marfil-Garza
 Dr. Francisco Javier Bosques Padilla

INTRODUCCIÓN

La epidemia de obesidad ha llevado al incremento dramático en las enfermedades metabólicas como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Los mecanismos involucrados en el aumento de peso y obesidad son numerosos y complejos. Un factor involucrado emergente y que ha tomado especial importancia en los últimos años es el rol potencial de la microbiota intestinal como un factor en la regulación del peso.

La microbiota intestinal es considerada un órgano metabólico interno compuesto por $>10^{12}$ - 10^{14} microorganismos que incluso contiene un segundo genoma llamado metagenoma, el cual es 100 a 400 veces mayor al del humano. Existen en el tracto intestinal más de 200 especies de bacterias comensales, incluyendo anaerobios. Las principales filias son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, siendo las primera dos las más abundantes (90%)(1). Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal se denomina disbiosis y se le ha asociado a varias condiciones clínicas, incluyendo obesidad y síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes, alérgicas y gastrointestinales (2). En relación a este último punto, la evidencia indica que la microbiota intestinal parece ser un factor determinante en la inflamación intestinal, y además, juega un papel importante en los trastornos inflamatorios crónicos hepáticos. La hipótesis central describe que los productos de la microbiota activan el sistema inmune innato y generan una expresión génica proinflamatoria que promueve un estado de activación inflamatoria crónica del hígado (3).

CONCEPTOS CLAVES DE FISIOLÓGÍA

El hígado recibe irrigación sanguínea por la vena porta y por la arteria hepática. La sangre de la vena porta, que deriva de la unión de la vena mesentérica superior con la vena esplénica, provee aproximadamente el 75% de la irrigación al hígado (4). Debido a la gran cantidad de microorganismos que colonizan el intestino, la sangre proveniente de los intestinos no sólo contiene productos de la digestión de los alimentos sino también productos microbianos, incluyendo los patrones moleculares de reconocimiento de

antígeno (PMAP), los cuales incluyen lípidos, lipoproteínas y lipopolisacáridos (LPS). En condiciones normales, la translocación de productos microbianos intestinales al espacio extra intestinal, incluyendo la circulación sistémica, es prevenida efectivamente por los mecanismos de defensa constituidos por la barrera epitelial funcional del intestino y las células de Kupffer con la función de descontaminación en el hígado. La disrupción de estos mecanismos lleva a la translocación bacteriana al espacio extra intestinal y a la activación del sistema inmune, el cual puede disparar un proceso de inflamación crónica que puede llegar a ser dañino para el hígado (5).

MECANISMOS DE DEFENSA

El epitelio intestinal actúa como la primera línea de defensa y previene la exposición de los microorganismos intestinales al sistema inmune. Esta barrera se mantiene íntegra gracias a las microvellosidades, las uniones estrechas y la producción de péptidos antimicrobianos. En una persona sana sólo cantidades muy pequeñas de lipopolisacáridos alcanzan la circulación venosa portal y llegan al hígado. Los sinudoides en el hígado contienen células inmunitarias (células de Kupffer, células dendríticas, linfocitos T, y linfocitos NK)(6) con receptores para LPS. Además, existen mecanismos enzimáticos que degradan el lípido A, con producción de moléculas que se unen al LPS para disminuir la actividad del LPS y de lipoproteínas que neutralizan a los LPS en el suero. Esto mantiene el estado inflamatorio en una fase quiescente y limitada.

RELACIÓN MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD

Turnbaugh et al. encontraron, mediante métodos de detección y análisis de RNA ribosomal 16s, que los ratones genéticamente obesos (*ob/ob*, incapaces de producir leptina) que tienen un 50% de reducción en la cantidad de *Bacteroidetes*, y un incremento proporcional de *Firmicutes* comparada con las cepas de ratas delgadas. Así mismo, comprobaron que con la ingestión de la misma cantidad de alimento, la microbiota intestinal de los ratones *ob/ob* liberó una mayor cantidad de calorías que la de los delgados. Finalmente, demostraron que este fenotipo es transmisible implantando microbiota intestinal obesogénica en los ratones delgados, logrando aumentar la adiposidad en estos (7).

¿Cómo interviene la microbiota intestinal en la obesidad?

Las interacciones y el efecto que ejerce la microbiota sobre la obesidad y las alteraciones metabólicas se explican de las siguientes maneras:

1. La microbiota intestinal en obesos incrementa la capacidad de obtener energía de la dieta y la acumulación de grasa en el tejido adiposo y en el hígado. Estudios en ratones normales y en aquellos libres de microbiota revelaron que la microbiota promovía la absorción de monosacáridos del lumen intestinal y la acumulación de adipocitos al suprimir el factor adipocitario inducido por ayuno (FIAF) en el intestino, y sugiere que la

microbiota intestinal es un factor ambiental importante que influye en la obtención de energía de la dieta y el almacenaje de esta en el huésped. Los ratones libres de microbiota estaban protegidos de la obesidad inducida por dieta al incrementar la actividad de la cinasa proteínica activada por AMP (AMP-K). En contraste, en los ratones convencionales alimentados con una dieta alta en grasa y azúcares, la actividad de esta cinasa era suprimida en el hígado y músculo.

2. La microbiota intestinal regula células enteroendocrinas, promoviendo la liberación de hormonas intestinales. Esto se demostró en ratones con deficiencia del receptor de proteína G 41(Gpr41). El Gpr41 es un receptor para la unión de ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación de polisacáridos por microorganismos intestinales. De acuerdo a Samuel et al. la expresión del péptido YY era menor en ratones deficientes de Gpr41, la reducción de la expresión en PYY que resultaba en un incremento del tiempo de tránsito intestinal y una consecuente reducción de la obtención de energía de la dieta (8)
3. La microbiota intestinal en obesos pareciera provocar inflamación crónica de bajo grado en el intestino del huésped. De acuerdo a La Serre et al., la obesidad en ratas inducida por una dieta alta en grasa cambió la microbiota intestinal e incremento la activación de los receptores toll like (TLR)(2).

Evidencia en humanos

Hay evidencia de un incremento en la relación Firmicutes/Bacteroidetes (9). En estudios con gemelos se ha observado que los gemelos obesos tienen diferente composición de su microbiota comparada con los hermanos delgados, incluyendo niveles reducidos de Bacteroidetes y menos diversidad microbiológica (10).

En un estudio reciente, sujetos con síndrome metabólico recibieron infusiones intestinales alogénicas o autólogas de microbiota. Seis semanas después de la administración de la microbiota, solo los receptores de infusiones intestinales de donadores delgados exhibieron una mejoría a la sensibilidad a la insulina (11).

Algunos estudios han demostrado variación de la microbiota antes y después de una cirugía bariátrica, sugiriendo que la cirugía altera la composición en la microbiota, incrementando las proteobacterias que podrían tener un efecto metabólico benéfico (12).

Disbiosis e inflamación

Se ha observado en ratones y humanos que la obesidad resulta de niveles sistémicos elevados de LPS provenientes del intestino. Esta "endotoxemia" metabólica puede resultar en una inflamación crónica de bajo grado y afectar otras vías como la de señalización de insulina, contribuyendo a la resistencia a ésta (1).

Cambiar la microbiota intestinal utilizando antibióticos ha mostrado reducir los niveles elevados de LPS en ratones alimentados con dieta alta en grasas y en los ratones *ob/ob* (13). La ausencia de CD14 en ratones *ob/ob*, un correceptor de los TLR para la detección de LPS, también imitaba los efectos beneficiosos de los antibióticos en las cascadas inflamatorias (14).

La propagación de la inflamación también puede apoyarse por la relativa deficiencia de mecanismos antiinflamatorios como consecuencia de la obesidad y de las alteraciones subsecuentes en la microbiota intestinal. En este rubro, se ha demostrado que especies de la fila *Firmicutes* pueden fermentar carbohidratos complejos a ácidos grasos de cadena corta, las cuales tienen la capacidad de disminuir los procesos inflamatorios. Los ácidos grasos de cadena corta se unen y estimulan el receptor Gpr43 en los neutrófilos, el cual es necesario para la resolución de ciertas respuestas inflamatorias (15).

La dieta, en especial el consumo alto de grasas podría debilitar las uniones celulares estrechas a nivel de la barrera intestinal, resultando en un incremento de las concentraciones sistémicas de productos bacterianos. Dietas altas en grasas también inducen inflamación colónica al incrementar los niveles de PAMPs en el lumen intestinal y activando los TLR, alterando así la composición de la microbiota (16).

RELACIÓN ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA-MICROBIOTA

La EHNA es una enfermedad frecuente, ocurre en 16-30% de la población general. Su prevalencia ha aumentado en paralelo con la epidemia de obesidad y enfermedades metabólicas, presentándose en el 50-90% de los individuos obesos (1).

Durante mucho tiempo se propuso un mecanismo de “doble insulto o golpe” para explicar la progresión de los estadios de afección hepática. En este mecanismo el primer golpe consistía en la acumulación lipídica en los hepatocitos, principalmente por obesidad y resistencia a la insulina. El segundo golpe, ocurría solo en algunos pacientes, y jugaba un papel en el cambio de esteatosis a esteatopatitis no alcohólica. Uno de los mecanismos recae en el efecto determinante de la lipotoxicidad de los ácidos grasos libres en el daño hepático, lo cual lleva a esteatohepatitis no alcohólica y, de manera paralela, a una acumulación de triglicéridos. Se conoce que la esteatosis se desarrolla en un contexto de desbalance de la liberación de triglicéridos del hígado a la circulación, la cual se observa más frecuentemente en la obesidad y resistencia a la insulina. Esto, de manera frecuente se acompaña de un incremento concomitante en el aporte de triglicéridos que provienen de la dieta, lipogénesis de novo, acumulación de tejido adiposo y una disminución en la degradación de los lípidos (1).

En ratones, Bäckhed et al. observaron que el trasplante de microbiota a ratones libres de microbiota inducía en 2 semanas un incremento de 60% en la grasa corporal además de lograr duplicar el contenido de triglicéridos hepáticos (17).

La microbiota intestinal podría estimular el depósito de grasa hepática y promover esteatohepatitis no alcohólica por varios mecanismos, dentro de los que se describen los siguientes (18):

- Promoviendo la obesidad al incrementar la energía obtenida de la comida.
- Regulando la permeabilidad intestinal.
- Modulando el metabolismo de la colina en la dieta.
- Regulando el metabolismo de ácidos biliares.
- Incrementando la producción de etanol endógeno por las bacterias.

Lipopolisacáridos y la señalización por receptores tipo Toll-like (TLRs)

Los TLRs, que actúan como sensores inmunes de los patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) y patrones moleculares asociados a daño (DAMP), inician una respuesta inmune adaptativa y comienzan la cascada que conlleva a la activación de genes proinflamatorios, como el del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), Interleucinas 1, 6, 8 y 12 (19). El patrón molecular asociado a patógenos más estudiado es el LPS, que se une a proteínas de unión a LPS, las cuales subsecuentemente se unen al CD14. Este complejo activa el TLR4 presente en las células de Kupffer, desencadenando la cascada de la inflamación que incluye a las cinasas de proteínas activadas por estrés y las activadas por mitógenos, cinasa C-Jun N terminal, p38 y factor regulador de interferón 3. La translocación del factor nuclear κ B hacia el núcleo induce la transcripción de numerosos genes proinflamatorios incluyendo el TNF- α e interleucina 1b. Otras endotoxinas bacterianas como los peptidoglicanos también contribuyen en la estimulación de cascadas pro inflamatorias al activar el receptor NOD1 (19).

Cani et al. describieron cómo en ratones alimentados con dieta alta en grasas por 4 semanas se presentaba un incremento moderado de LPS. Además, en ratones expuestos de manera continua a LPS por 4 semanas mostró un fenotipo similar al observado con una dieta alta en grasa, un incremento en la resistencia a la insulina, depósitos de triglicéridos en el hígado y del tejido adiposo. Este efecto era CD14 dependiente ya que no ocurría en ratones knockout CD14 (20).

Otro elemento contribuyente a la disbiosis intestinal son los inflamomas que participan en la activación de peroxidación de lípidos y la producción de especies reactivas de oxígeno involucradas en el mecanismo de segundo golpe en la progresión de esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica. Los inflamomas son complejos multiproteínicos intracelulares que en respuesta al daño celular disparan la maduración biológica de las citoquinas proinflamatorias (21).

ALTERACION EN LA PERMEABILIDAD INTestinal

Miele et al. estudiaron 35 pacientes con NASH diagnosticado con biopsia. De ellos, 27 pacientes tenían enfermedad celiaca (como modelo de hiperpermeabilidad intestinal) y 24 eran voluntarios sanos. Se midió la permeabilidad intestinal mediante la excreción urinaria de creatinina-etilendiamina-tetracetato y con biopsia del duodeno mediante técnicas de inmunohistoquímica para el análisis de la zona occludens tipo 1. Los pacientes con hígado graso no alcohólico tenían un incremento significativo de permeabilidad intestinal y una mayor prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano aunque menor que los pacientes no tratados con enfermedad celiaca (22).

Thuy et al. evaluaron la ingesta nutricional y los marcadores de permeabilidad intestinal así como al inhibidor del activador de plasminógeno PAI-1 en pacientes con NASH vs. controles. Encontraron niveles mayores de endotoxina, expresión de receptores TLR4 y concentración de PAI-1 en los pacientes con NASH en comparación con los controles (23).

Además, se debe poner especial atención en el consumo de fructosa, la cual es alta en la dieta occidental, ya que también se encontró que la cantidad de fructosa ingerida era mayor en los pacientes con NASH (23).

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LA COLINA

La colina es un importante fosfolípido, es un componente esencial de la membrana celular y juega un papel importante en el metabolismo de los lípidos en el hígado. Una dieta deficiente en colina promueve la esteatosis hepática, la cual es reversible con infusión de colina. La microbiota puede promover esteatohepatitis no alcohólica al disminuir los niveles de colina e incrementar las metilaminas tóxicas (24).

Ácidos Biliares

En la circulación enterohepática los ácidos biliares que entran al colon son metabolizados por la microbiota colónica, el ácido cólico (CA) y el ácido quenodecoxílico (CDCA) son dehidroxilados exclusivamente por una población pequeña de bacterias anaeróbicas (*Clostridium*) para formar ácido desoxicólico (DCA) y ácido litocólico (LCA).

Kakiyama et al. proveen datos interesantes que sugieren que la disbiosis que ocurre en pacientes con cirrosis es en parte debida a la reducida entrada de ácido biliar al intestino. Los datos sugieren que en ausencia de ácidos biliares, las bacterias encargadas de la deshidroxilación se encuentran muy reducidas. En especial, miembros del género *Clostridium*. Los ácidos biliares en las heces fecales de pacientes con cirrosis avanzada se ve reducida así como las proporciones de DCA/CA y LCA/CDCA (25).

Al progresar la cirrosis, la expresión de los transportadores de ácidos biliares en el íleon incrementa, resultando en una disminución en ácidos biliares que

llegan al colon. Esto lleva a un sobrecrecimiento bacteriano que ocurre en el intestino delgado, a menudo de bacterias gram negativas miembros de la microbiota oral e intestinal como *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Alcaligenaceae* y *Porphyromonadaceae* (26).

ESTRATEGIAS PARA LA MODIFICACIÓN DE LA MICROBIOTA INTestinal

Antibioticoterapia

Desde 1980 ya se sugería un papel de la microbiota en la esteatosis hepática no alcohólica, y se demostró que después del uso de antibióticos (metronidazol), la esteatosis remitía en pacientes que la habían desarrollado después de un bypass intestinal (27). Cani et al y Membrez et al mostraron que los antibióticos podrían reducir la endotoxemia metabólica y mejorar las alteraciones metabólicas consecuentes. En el grupo de ratones en el que se les administraba norfloxacin y ampicilina a las dos semanas mostraron una mejoría significativa de la glicemia en ayuno y la tolerancia oral a la glucosa. Se correlacionaba la disminución de triglicéridos y el aumento de glucógeno en el hígado del grupo tratado con la mejoría en la tolerancia a la glucosa (28). Al modificarse la composición de la microbiota disminuyen los niveles de LPS, lo cual atenúa la inflamación y mejora la resistencia a la insulina. Además, al evaluarse la expresión de las proteínas de las uniones estrechas en el epitelio intestinal de animales tratados con antibióticos se puede inferir que la permeabilidad intestinal vuelve a normalizarse (29). Sin embargo, aún con los hallazgos observados en estos estudios, parecería que esta estrategia no es la mejor opción para utilizarse en seres humanos ya que existen aspectos poco predecibles en relación a la resistencia a la insulina, a las observaciones que muestran una relación entre la administración continua de dosis bajas de antibióticos y el aumento de peso, y a los efectos adversos graves con la generación de resistencias bacterianas con el uso prolongado de antibióticos (30).

Probióticos

El concepto de probiótico está bien caracterizado y estudiado. La lógica detrás de este concepto es sencilla, la reintroducción de microorganismos para la normalización de la microbiota intestinal del receptor. Se habla de reintroducción ya que la gran mayoría de los probióticos han sido aislado de la microbiota intestinal humana. Los probióticos actúan en la regulación de la microbiota intestinal por mecanismos directos e indirectos. Los mecanismos directos incluyen la preservación de las uniones estrechas por un mecanismo de estimulación de las proteínas de unión y el aumento de la producción de mucina por las células caliciformes que mejora las propiedades protectores de la barrera intestinal. Los mecanismos indirectos incluyen la estimulación de la barrera inmunológica con una producción aumentada de IgA, producción de citocinas anti-inflamatorias por células T reguladoras (IL-10, TNF-alfa, TGF-beta), y la disminución del sobrecrecimiento bacteriano con una consecuente disminución de la producción de LPS (31).

Las acciones más relevantes de los probióticos en la enfermedad hepática comprenden la preservación de la barrera intestinal y la disminución de la translocación bacteriana, observándose incluso una fuerte correlación entre el grado de traslocación bacteriana y la gravedad de la cirrosis hepática.

Probióticos, esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica

Teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos mencionados en las secciones previas de este capítulo, parece lógico pensar que la modificación de la microbiota intestinal, sobre todo el sobrecrecimiento bacteriano y la traslocación bacteriana, son un objetivo terapéutico obvio. Esto se ha intentado con el uso de antibióticos (*vide supra*) y recientemente con el uso de probióticos. Se define como probióticos a los microorganismos vivos cuya administración es beneficiosa para la salud. Los prebióticos, en contraste, son ingredientes no digeribles de la dieta, cuya administración modifica el medio intestinal, lo que a su vez estimula el crecimiento y la actividad de determinadas bacterias que tienen el potencial de mejorar la salud del huésped. En un estudio realizado en ratones se demostró que los cambios inducidos por una dieta alta en grasas (aumento de las citocinas proinflamatorias, LPS y alteraciones de la barrera intestinal) remitieron con el uso de especies de bifidobacterias (20).

Probióticos y enfermedad hepática por alcohol

Los mecanismos propuestos para la afección hepática en el alcoholismo comprenden el aumento de la permeabilidad intestinal, la endotoxemia y un aumento de la producción de TNF-alfa. Los probióticos que se han estudiado en este contexto son los *Lactobacillus* y las bifidobacterias, que han demostrado disminuir la permeabilidad intestinal y la esteatohepatitis, manifestado por la normalización de las pruebas de función hepática (32).

Probióticos y cirrosis hepática

Los pacientes con cirrosis hepática tienen un desbalance en la microbiota con aumento de las bacterias aerobias (*Enterobacter* y *Enterococos*) y anaerobios (*Clostridium*) aunado a una disminución de bifidobacterias. En relación a las intervenciones terapéuticas, existe controversia en cuanto a su efectividad. El mayor efecto se ha demostrado en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica en donde el uso de una mezcla de *Lactobacillus* (VSL#3) mejoró los parámetros de las pruebas de función hepática, disminuyó los niveles de TNF-alfa y malonildialdehído (marcador de la peroxidación lipídica)(33). Existen estudios aleatorizados evaluando la eficacia tanto de los probióticos y prebióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática. En un estudio realizado por Liu et al., se aleatorizaron a 55 pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima en tres diferentes grupos en donde un grupo recibió una mezcla de probióticos y prebióticos (inulina, pectina, almidón y beta-glucano), otro grupo solamente prebióticos y otro grupo placebo. Se observó que en el grupo de tratamiento mixto hubo una disminución de las cantidad de *Eschericia coli*, aumento de lactobacilos en heces, disminución de la amonemia y endotoxemia, mejoría de la insuficiencia hepática y resolución de la encefalopatía hepática en el 50% de los casos. En el grupo

con prebióticos no se observó un efecto tan marcado y en el grupo con placebo no hubo cambios significativos (34).

El uso de probióticos es seguro en la gran mayoría de los escenarios clínicos, incluso en las pacientes embarazadas. Se recomienda tener cuidado en los pacientes inmunosuprimidos, no obstante, la evidencia en contra de su uso en estos pacientes no es contundente.

CONCLUSIONES

Hemos mostrado evidencia que sustenta el papel que tiene la microbiota en el metabolismo hepático y se ha señalado cómo en los sujetos obesos existen cambios específicos en su microbiota que hace que recuperen en forma más eficiente la energía de la dieta, induciendo una mayor síntesis de ácidos grasos tanto para los tejidos periféricos como para el hígado mismo, induciendo además cambios inflamatorios que contribuyen al daño hepático. La modulación de la microbiota ha sido propuesta como una manera de tratar tanto a la obesidad como a la NASH, usando para ello probióticos, prebióticos y simbióticos, con resultados prometedores que aguardan estudios adicionales que definan su rol terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aron-Wisnewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. Clin Microbiol Infect. 2013 Apr;19(4):338-48.
2. Park JS, Seo JH, Youn HS. Gut Microbiota and Clinical Disease: Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2013 Mar;16(1):22-7.
3. Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. Hepatology. 2013 May 22.
4. Li DY, Yang M, Edwards S, Ye SQ. Nonalcoholic Fatty liver disease: for better or worse, blame the gut microbiota? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Nov-Dec;37(6):787-93.
5. Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. Clin Mol Hepatol. 2012 Dec;18(4):337-46.
6. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. Annu Rev Immunol. 2009;27:147-63.
7. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.
8. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Oct 28;105(43):16767-72.
9. Ley RE. Obesity and the human microbiome. Curr Opin Gastroenterol. 2010 Jan;26(1):5-11.
10. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009 Jan 22;457(7228):480-4.
11. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012 Oct;143(4):913-6 e7.
12. Moschen AR, Kaser S, Tilg H. Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease. Trends Endocrinol Metab. 2013 Nov;24(11):537-45.
13. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes. 2008 Jun;57(6):1470-81.

14. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72.
15. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009 Oct 29;461(7268):1282-6.
16. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermudez-Humaran LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011 Sep;3(9):559-72.
17. 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 U S A*. 2004 Nov 2;101(44):15718-23.
18. Alisi A, Ceccarelli S, Panera N, Nobili V. Causative role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:132.
19. Fujimoto Y, Pradipta AR, Inohara N, Fukase K. Peptidoglycan as Nod1 ligand; fragment structures in the environment, chemical synthesis, and their innate immunostimulation. *Nat Prod Rep*. 2012 May 1;29(5):568-79.
20. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1546-58.
21. Kim SJ, Lee SM. NLRP3 inflammasome activation in d-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver failure: Role of heme oxygenase-1. *Free Radic Biol Med*. 2013 Aug 29;65C:997-1004.
22. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):1877-87.
23. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, Wagner S, Strahl S, Konigsrainer A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr*. 2008 Aug;138(8):1452-5.
24. Corbin KD, Zeisel SH. The nutrigenetics and nutrigenomics of the dietary requirement for choline. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;108:159-77.
25. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):949-55.
26. Ridlon JM, Alves JM, Hylemon PB, Bajaj JS. Cirrhosis, bile acids, and gut microbiota: Unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*. 2013 Jul 12;4(5).
27. Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass—prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology*. 1982 Mar;82(3):535-48.
28. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008 Jul;22(7):2416-26.
29. Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:986734.
30. Ternak G. Antibiotics may act as growth/obesity promoters in humans as an inadvertent result of antibiotic pollution? *Med Hypotheses*. 2005;64(1):14-6.
31. Gratz SW, Mykkanen H, El-Nezami HS. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2010 Jan 28;16(4):403-10.
32. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, Shidakova NA, Lebedeva OV, Sidorov PI, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*. 2008 Dec;42(8):675-82.
33. Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):2144-6.
34. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004 May;39(5):1441-9.

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Dr. Jesús Román Sandoval

INTRODUCCION

El transplante de microbiota fecal (TMF) es actualmente el término utilizado y aceptado para describir a la infusión de una suspensión de materia fecal proveniente de un donador sano en el tubo digestivo de un individuo ¹. El TMF ha existido desde hace muchos años e históricamente la administración de una suspensión de heces humanas a través de la boca a enfermos con intoxicación alimentaria o diarrea grave fue utilizada por primera vez en el siglo IV en China por Ge Hong.² Fabricius Acquapendente en el siglo XVII el anatomista y cirujano italiano, demostró que los animales que perdían la capacidad de rumiar y recibían en la boca una porción de los alimentos que previamente habían masticado otros animales del mismo género, recuperaban la capacidad de masticar y alimentarse hasta recuperar el estado de salud nuevamente. Desde esos tiempos, la transferencia de microbiota se ha utilizado en medicina veterinaria³. El primer caso de TMF reportado en humanos data de 1958 cuando Eiseman y cols. publicaron una serie de 4 casos de colitis pseudomembranosa grave tratados previamente con varias estrategias fallidas (antibióticos, hidrocortisona, vasopresores, lactobacilos), por lo que sometieron a los pacientes a enemas de heces de forma exitosa sin saber que la mayor parte de los casos de colitis pseudomembranosa se debían a la infección por *Clostridium difficile*, ya que en esa época aun no se identificaba a este microorganismo como el agente causal⁴. A la fecha se han realizado y documentado alrededor del mundo más de 500 casos de TMF.

TMF EN INFECCION POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

En 1935 Hall y O'Toole aislaron por primera vez en las heces de neonatos sanos, una bacteria anaerobia, Gram positiva, productora de citotoxinas⁵. Ellos la denominaron inicialmente *Bacillus difficilis* para reflejar las dificultades que implicaba su aislamiento y cultivo. Hoy en día se conoce como *Clostridium difficile* (CD) y es un microorganismo prevalente en hospitales y centros de atención y estancia de pacientes a largo plazo, causante de colitis infecciosa, diarrea asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa. En 2001 se informó una incidencia de infección por CD en hospitales de los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) de 50 casos por 100,000 habitantes, elevándose este número para el 2005 a casi 84 casos por 100,000 habitantes.

En el 2010, la incidencia anual estimada de infección por CD (ICD) en los EUA fue de 500,000 casos siendo la causa de muerte de 15,000 a 20,000 personas, con un costo estimado en 1 billón de dólares al año por atención médica en ese país. En los últimos años se han documentado varios brotes esporádicos de ICD en varias partes del mundo. En Quebec, Canadá en el 2003, Pepin y cols. informaron una incidencia de ICD estable de 22.2 y 25.2 casos por 100,000 habitantes, en 1991 y 2001 respectivamente⁶, sin embargo, en 2003 la incidencia se incrementó 4 veces más a 92.2 casos por 100,000 habitantes, además de un aumento significativo en la gravedad y en la mortalidad de la enfermedad.

El incremento en el número de casos de infección por ICD, producirá un mayor número de tratamientos fallidos y de pacientes que sufrirán de infecciones recidivantes. Actualmente el tratamiento de la ICD se basa en la interrupción del uso de antibióticos asociados a la infección y en la administración de metronidazol, vancomicina o fidaxomicina dependiendo de la gravedad del cuadro. Sin embargo, cada vez son más frecuentes los casos con resistencia primaria a dichos agentes antibióticos. La recidiva de la infección por *C. difficile* fue analizada en 1997 por Fekety y cols. al valorar de manera prospectiva, aleatorizada y cegada la recurrencia de ICD posterior al tratamiento con metronidazol o vancomicina. Ellos identificaron que el 20% aproximadamente, desarrolla enfermedad recurrente (definida como aquella que no responde a pesar del tratamiento estándar ya sea vancomicina o metronidazol). Así mismo, hasta el 65% de esos pacientes van a presentar recurrencias posteriores en más de una ocasión a pesar del tratamiento indicado para esos casos⁷. Se sabe que los pacientes que padecen de ICD sufren de una pérdida del equilibrio en la microbiota fecal relacionada con la administración de antibióticos, generando así una disminución de colonias de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, bacterias indispensables para el adecuado estado de la mucosa colónica⁸.

La evidencia acerca del TMF como tratamiento de la infección recurrente de CD proviene de series de casos, reportes de casos de centros alrededor del mundo, un meta-análisis y una revisión sistemática. En todos, la tasa de curación de la ICD recurrente es cercana al 92%, con rangos entre 81-100%^{9, 10}. El tiempo de respuesta después de un TMF hasta la fecha no ha sido formalmente evaluado, sin embargo la mayor parte de los trabajos muestran respuestas rápidas o inmediatas, habitualmente dentro de las 24 horas post-procedimiento y con una duración promedio de 8 años posteriores al trasplante¹¹. Brandt y cols.¹² hicieron un estudio en donde evaluaron la evolución de los pacientes sometidos a un TMF por infección ICD recurrente después de 3 meses de realizado el procedimiento (rangos entre 3 y 68 meses). El promedio de duración de los síntomas previos al TMF fue de 11 meses y los pacientes ya habían fallado al tratamiento convencional. La diarrea desapareció en el 82% dentro de los 5 días post-TMF y la tasa de curación fue del 91%. No ocurrieron eventos adversos. Además, el 53% de los pacientes prefirieron el TMF como su tratamiento de primera línea si se presentara recidiva de la ICD. Los autores concluyeron que el TMF es un tratamiento racional, seguro y efectivo.

En cuanto a la vía de administración del TMF, la mayoría de la información proviene del trasplante realizado por vía colonoscópica (75% de los casos). Sin embargo, recientemente Van Nood y cols. analizaron la infusión duodenal de heces como tratamiento de ICD recurrente. Ellos aleatorizaron a los pacientes en tres grupos de tratamiento: 1) vancomicina 500 mg vía oral 4 veces al día por 4 días, seguido de lavado intestinal e infusión de heces por sonda nasogástrica, 2) tratamiento estándar con vancomicina en mismas dosis por 14 días y, 3) tratamiento estándar con vancomicina y lavado intestinal. En su análisis demostraron que el 81% de los pacientes del primer grupo respondieron a la primera infusión duodenal de heces, en contraste con el grupo 2 y 3 cuya tasa de respuesta fue del 31% y 23%, respectivamente. Los únicos eventos adversos reportados en el grupo de la infusión duodenal de heces fueron cólico intestinal y diarrea leve. Posteriormente se realizó cultivo en el grupo de la infusión duodenal de heces demostrando un incremento en la diversidad de colonias bacterianas similar a la de donadores sanos, con incremento en el grupo de *Bacteroidetes* y disminución de especies de *Proteobacterias*¹³. A la fecha no se han reportado eventos adversos notables relacionados con el TMF y los casos en los que se han reportado defunciones, han sido debido a la enfermedad subyacente que favoreció la infección por CD y su recurrencia, no al trasplante *per se*.

INDICACIONES DE TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Las indicaciones actuales propuestas para la realización del TMF son:¹
Indicaciones primarias:

1. Infección por *Clostridium difficile* recurrente (recaída o re-infección)
 - a. Al menos 3 episodios documentados de infección por CD leve a moderada y falla del tratamiento durante 6 a 8 semanas con vancomicina con o sin un antibiótico alternativo (rifaximina, nitazoxanida).
 - b. Al menos 2 episodios de infección por CD grave resultante en hospitalización y con morbilidad significativa.
2. Infección por *Clostridium difficile* moderada que no responde al tratamiento estándar (vancomicina) por al menos una semana.
3. Infección por *Clostridium difficile* grave (o fulminante) sin respuesta al tratamiento estándar durante 48 horas.

APLICACIONES EMERGENTES DEL TMF

El TMF ha sido utilizado en condiciones diferentes a la ICD. La mayoría de los estudios que informan el uso del TMF en otros problemas clínicos son series de casos y por lo tanto no tienen evidencia científica que sustente su recomendación fuera de protocolos de investigación. Estas condiciones incluyen:

1. Enfermedad inflamatoria intestinal
2. Síndrome de intestino irritable y estreñimiento crónico
3. Enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, púrpura trombotopénica idiopática, artritis reumatoide.
4. Obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico, hígado graso
5. Síndrome de fatiga crónica y fibromialgia
6. Autismo

TÉCNICA DEL TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

A continuación se menciona la técnica actualmente utilizada en la mayoría de los TMF realizados alrededor del mundo¹.

A) Selección del donador

A la fecha, no existe información suficiente para definir un donador óptimo. Existen algunas ventajas y desventajas tanto del donador relacionado al paciente como del no relacionado al paciente. En el caso del primero, una ventaja es que el contacto íntimo (esposo, hijo, etc.) con el paciente, como el hecho de compartir los mismos factores de riesgo para infecciones, se disminuye teóricamente el riesgo de transmitir un agente infeccioso nuevo. Otra potencial ventaja es que al ser familiares de la línea materna de primer grado, podrían compartir un número elevado de especies de microbiota fecal con el receptor. Una desventaja del donador relacionado es que podría ser portador de *Clostridium difficile* y así afectar el resultado favorable del TMF. En cuanto al donador no relacionado al paciente adecuadamente seleccionado, su principal ventaja sería que al fomentar la existencia de bancos de donadores de heces, se facilitaría y agilizaría el procedimiento. Otra ventaja teórica sería que al tener estos bancos de donadores sanos, se evitaría el uso de microbiota proveniente de donadores con padecimientos sistémicos, ya que recientemente se ha involucrado a la microbiota fecal en la patogénesis de enfermedades sistémicas.

Criterios de exclusión del donador de microbiota fecal

Es sumamente importante la adecuada selección del donador, así como la exclusión de aquel que potencialmente pudiera afectar el resultado del TMF. Se debe realizar una detallada historia clínica y exploración física en búsqueda de padecimientos que pudieran afectar al receptor y los cuales no pudieran identificarse fácilmente en los exámenes de laboratorios realizados.

Criterios absolutos de exclusión

- a. Riesgo de transmisión de un agente infeccioso. Se recomienda utilizar el cuestionario empleado en los bancos de sangre para detectar los donadores de riesgo
 - Ser portador conocido del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o de los virus de hepatitis B o C
 - Exposición conocida al VIH, o a los virus de hepatitis B o C en el último año

- Comportamientos sexuales de alto riesgo (contacto sexual con un portador de VIH o virus de hepatitis B o C, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, intercambio de sexo por drogas o prostitución)
- Usuario de drogas ilícitas
- Portador de un tatuaje o un "piercing" en los últimos 6 meses
- Antecedentes de haber estado en una prisión
- Conocerse en el momento de la donación con una enfermedad
- Tener factores de riesgo para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Haber realizado recientemente (últimos 6 meses) un viaje a áreas del mundo donde las enfermedades diarreicas son endémicas o hay riesgo elevado para diarrea del viajero

- b. Co-morbididades gastrointestinales:
 - Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal
 - Antecedentes de síndrome de intestino irritable, constipación crónica idiopática o diarrea crónica
 - Antecedentes de carcinoma gastrointestinal o conocido con poliposis
- c. Factores que afectan o pudieran afectar la composición de la microbiota intestinal:
 - Uso de antibióticos en los últimos 3 meses
 - Uso de medicamentos inmunosupresores (Inhibidores de calcineurina, esteroides exógenos, agentes biológicos, etc.)
 - Uso de anti-neoplásicos sistémicos
- d. Consideraciones adicionales tipo receptor-donador:
 - Consumo reciente por parte del donador de alimentos potencialmente perjudiciales al receptor (alergia a nueces, mariscos, etc.)

Criterios relativos de exclusión

- a. Historia de cirugía mayor gastrointestinal (bypass gástrico)
- b. Síndrome metabólico
- c. Autoinmunidad sistémica (esclerosis múltiple, enfermedades del sistema inmunológico)
- d. Enfermedades atópicas incluyendo asma y eccema, desórdenes eosinofílicos del aparato digestivo
- e. Síndromes de dolor crónico (síndrome de fatiga crónica o fibromialgia)

Exámenes de laboratorio al donador

Las siguientes pruebas se deben de realizar al donador de microbiota con fin de considerarlo donador óptimo:

1. Exámenes de heces:
 - a. Toxina B de *Clostridium difficile* por PCR, si no está disponible, realizar toxinas A y B para CD por inmunoensayo enzimático
 - b. Coprocultivo para patógenos entéricos
 - c. Antígeno fecal de *Giardia lamblia*
 - d. Antígeno fecal de *Cryptosporidium*

- e. Tinción ácido-resistente para *Cyclospora*, *Isospora* y *Cryptosporidium* si no se dispone del antígeno fecal
 - f. Búsqueda de huevos y parásitos
 - g. Antígeno fecal para *Helicobacter pylori*
2. Pruebas serológicas
 - a. VIH, tipos 1 y 2
 - b. IgM para el virus de hepatitis A
 - c. Búsqueda de hepatitis B: Antígeno de superficie, anticuerpo contra el centro IgG e IgM y anticuerpos contra el antígeno de superficie
 - d. Anticuerpo contra el virus de hepatitis C
 - e. RAR y FTA para sífilis

B) Criterios de exclusión del receptor

Algunos pacientes tienen múltiples co-morbididades que deben considerarse antes de realizar el TMF, tales como:

- a. Pacientes que actualmente utilizan fármacos inmunosupresores como esteroides, inhibidores de calcineurina, agentes biológicos anti-linfocitos, agentes anti-TNF; quimioterapia anti-neoplásica
- b. Pacientes con cirrosis hepática descompensada, VIH con SIDA, trasplante de médula ósea reciente u otra causa de inmunodeficiencia grave

C) Protocolo del TMF

Preparación del donador

1. Se puede considerar utilizar un laxante osmótico la noche previa al procedimiento
2. Evitar en los últimos 5 días cualquier alimento al cual pudiera ser alérgico el receptor
3. Se debe instruir al donador a notificar cualquier síntoma de infección (fiebre, diarrea, vómito) entre los estudios de selección y la donación de microbiota fecal.

Preparación del receptor

1. Se debe de preparar el intestino del receptor independientemente de la vía de administración del material
2. Se puede considerar administrar loperamida en caso de administración vía enema o colonoscopia. No existe evidencia que la administración de este medicamento afecte los resultados.
3. Si se va a emplear la vía nasogástrica, se puede considerar emplear un inhibidor de la bomba de protones la tarde previa al trasplante y en la mañana del procedimiento.

D) Preparación de las heces

Manipulación de las heces/Almacenamiento

1. Se debe utilizar las heces tan pronto sean excretadas, pero el tiempo límite son hasta 24 horas, aunque se prefiere en las primeras 6 horas. Se deben mantener en un contenedor refrigeradas, no congeladas.
2. Se deben emplear precauciones estándar (bata resistente a fluidos, guantes, mascarilla con goggles o protección ocular).

E) Preparación para el TMF

1. Aunque la elección de la sustancia diluyente varía entre los diferentes centros, comúnmente se emplean solución salina al 0.9% o leche al 4% como diluyentes
2. Se debe emplear una licuadora casera dedicada a este único fin. Las heces deben homogeneizarse agregando diluyente tanto como sea necesario hasta que alcance la consistencia líquida requerida
3. Deben filtrarse las heces para remover la mayor cantidad de partículas posibles. Se puede emplear un colador para filtrar litos urinarios.
4. Se debe emplear inmediatamente la mezcla.
5. Aún no se establece el volumen ideal a instilar. Sin embargo, se deben emplear volúmenes pequeños (entre 25-50 mL) en infusiones por sonda, o volúmenes mayores (250-500 mL) en infusiones vía colonoscopia.

F) Vía de administración

Hasta 1989, la administración a través de un enema era la vía más común, sin embargo, se han probado vías diferentes como nasogástrica, por colonoscopia y enemas auto-administrados. Se han realizado aproximadamente entre 400 y 500 TMF alrededor del mundo, de los cuales 75% han sido por colonoscopia o enema de retención y 25% por sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal o por panendoscopia. Aunque no hay consenso sobre cuál es la mejor vía de administración, el abordaje por colonoscopia es preferido sobre los enemas de retención debido a que estos últimos sólo alcanzan el ángulo esplénico del colon, mientras que con la colonoscopia se alcanza a instilar microbiota desde el ciego. En el cuadro 1 se resume la técnica del TMF.

CONCLUSIONES

La infección por CD está en incremento notable en incidencia, gravedad y mortalidad. Las opciones terapéuticas son pocas y parecen perder eficacia conforme se presenten recaídas de la infección. El TMF se ha reportado hasta la fecha con buenos resultados como tratamiento en la infección recurrente por CD, sin embargo, falta evaluar con mayor énfasis aspectos como la técnica, costos, seguimiento a largo plazo, eventos adversos y la mejor vía de administración. No cabe duda que el TMF viene a abrir una puerta de gran interés acerca de la relevancia que tiene la microbiota en la fisiopatología de varios padecimientos. Actualmente el TMF empieza a eva-

luarse en otros escenarios como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad y el síndrome metabólico, el síndrome de intestino irritable y la constipación, enfermedades autoinmunes (púrpura trombocitopénica idiopática) y neurológicas como las distonías, la enfermedad de Parkinson, el autismo y el síndrome de fatiga crónica con resultados aun por evaluar, lo que demuestra la gran relevancia de la microbiota en el ser humano.

Cuadro 1. Técnica del TMF

	Tubo digestivo alto	Tubo digestivo bajo
Recolección de heces previa al TMF	≤6 horas	≤ 24 horas
Limpieza del colon	No	Si
Volumen de heces	30-50 gramos	10-200 gramos
Volumen de dilución en solución salina	50-250 mililitros	20-500 mililitros
Volumen instilado	25-200 mililitros	20-500 mililitros
Re-instilación	Variable	Variable

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bakken JS, Borody TJ, Brandt LJ. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9: 1044-1049
2. Zhang F, Luo W, Shi Y. Should we standardize the 1700-year-old fecal microbiota transplantation? Am J Gastroenterol 2012;107: 1755
3. Borody TJ, Warren EF, Leis SM. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. J Clin Gastroenterol 2004;38: 475-483
4. Eiseman B, Silen W, Bascom GS. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. N Y State J Med 1959;59: 3831-3833
5. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. Am J Dis Child 1935;49: 390-402
6. Pépin J, Valiquette L, Alary ME. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing patter of disease severity. CMAJ 2004;171: 466-472
7. Fekety R, McFarland L, Surawicz C. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: Characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blind trial. Clin Infect Dis 1994;24: 324-333
8. Chang JY, Antonopoulos DA, Jansson JK. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea. J Infect Dis 2008;197: 435-438
9. Gough E, Shaikk H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2011;53: 994-1002.
10. Sofi A, Nawras A, Sodeman T. Fecal bacteriotherapy works for *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis. Presented at the 2011 ACG Annual Meeting.
11. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD. Faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;34: 409-415
12. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol 2012;107: 1079-1087
13. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M. Duodenal infusión of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Eng J Med 2013;31: 407-415

OBESIDAD: REVISIÓN DE LA EPIDEMIA MUNDIAL

Dra. Martha Kaufer-Horwitz NC

INTRODUCCIÓN

La obesidad es la enfermedad más común en el mundo desarrollado y ya ha alcanzado proporciones epidémicas incluso en los países en vías de desarrollo. A escala poblacional, se asocia con un aumento en la morbilidad y una disminución en la esperanza de vida. La propagación de la obesidad y sus consecuencias amenaza la economía mundial, los sistemas de salud de los países y las vidas de las personas.

DEFINICIÓN Y EFECTOS ADVERSOS

La obesidad es una enfermedad de curso crónico que se caracteriza por un desequilibrio de energía debido a un estilo de vida sedentario, un consumo excesivo de energía, o ambos, que ocasionan un aumento en los depósitos de grasa corporal con el consecuente aumento de peso. Lo anterior es simple en apariencia, sin embargo la cadena causal de la obesidad es sumamente compleja dada su etiología multifactorial donde interactúan factores genéticos, ambientales, sociales, económicos, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares.²

La epidemia de obesidad se ha convertido en una metáfora de los efectos adversos para la salud que se dan como consecuencia de la vida económica y el avance tecnológico. Su causalidad multinivel se extiende de los genes y la psicobiología individual a las familias; de ahí, a las comunidades y, finalmente, a sociedades enteras. Aunque no tiene un origen infeccioso como tal, esta epidemia es claramente “contagiosa” (en un sentido social) y su medio de transmisión es a través de la alimentación y la actividad física que son procesos indispensables para la supervivencia humana y la interacción social.^{1 2} Los cambios en la alimentación y en el estilo de vida que acompañan a la urbanización y el desarrollo de las sociedades han favorecido la expresión de los genes que predisponen a la obesidad y, a su vez, han modificado los patrones de salud y enfermedad. El exceso de grasa corporal es una condición preocupante debido a que representa un factor de riesgo que incrementa la morbilidad y la mortalidad.

En términos generales, la obesidad se define como el exceso de tejido adiposo en relación con el peso, al grado de tener repercusiones negativas en la salud. Sin embargo, el grado del exceso de grasa, su distribución en el cuerpo y las consecuencias asociadas son variables entre los individuos obesos.³ De acuerdo con esta definición, los indicadores idóneos deben ser aquellos que cuantifiquen la magnitud del tejido adiposo, de ahí que lo ideal tendría que basarse en la estimación del porcentaje de grasa corporal. Sin embargo, esto es impráctico para propósitos epidemiológicos e, incluso, en casos clínicos. Por tal razón, la obesidad en el adulto tradicionalmente se ha medido con indicadores que, más que adiposidad, cuantifican la masa corporal. El índice de masa corporal (IMC) o índice de Quételet, es el cociente que resulta de dividir el peso corporal (en kilogramos) entre el cuadrado de la estatura (en metros cuadrados). A pesar de ser un indicador de masa corporal, se asocia con la adiposidad corporal, particularmente en los valores altos de la distribución del IMC, de tal suerte que se ha aceptado su uso en estudios epidemiológicos para estimar la prevalencia y la severidad de la obesidad en adultos y más recientemente en niños y adolescentes.⁴

La relación entre obesidad y mortalidad no es reciente; ya en el siglo IV aC Hipócrates afirmó que: “la muerte súbita es más común en aquellos que son naturalmente gordos que en los delgados”.⁵ En un intento por definir a la obesidad se han determinado los valores de IMC en los cuales se presenta un aumento en las comorbilidades y en la mortalidad por enfermedades asociadas al sobrepeso y la obesidad; de ahí se parte para definir a la obesidad en adultos con valores del IMC de 30 o superiores y el sobrepeso con valores ≥ 25 .⁶ Estos puntos de corte se han reconocido internacionalmente por lo que se usan para hacer comparaciones entre estudios y entre países (ver tabla 1). Continúa en discusión la conveniencia de establecer puntos de corte específicos para distintas poblaciones debido a que la asociación del IMC con la mortalidad (particularmente la cardiovascular) y la morbilidad es distinta en diferentes grupos de población; incluso se acepta que las poblaciones asiáticas y otras poblaciones (como la mestiza en México) presentan una adiposidad anormal y un mayor riesgo de comorbilidades a valores de IMC inferiores a 30; e incluso a valores de perímetro de cintura inferiores a los de la población caucásica.^{7 8} En el caso de los niños, se han propuesto varias estrategias basadas en el IMC (CDC, OMS, IOTF).⁹

IMC	CLASIFICACIÓN Consenso IOM-EUA	CLASIFICACIÓN OMS según IMC	Riesgo de comorbilidad (OMS)
< 18.5	Bajo peso		Bajo
18.5-24.9	Normal		Promedio
≥ 25		Sobrepeso	
25.0-29.9	Sobrepeso	Pro obeso	Aumentado
30.0-34.9	Obesidad	Obeso clase I	Moderado
35.0-39.9		Obeso clase II	Severo
≥ 40	Obesidad extrema	Obeso clase III	Muy severo

Tabla 1. Clasificación de sobrepeso y obesidad por IMC según el Consenso del Instituto de Medicina de EUA (IOM-EUA)¹⁰ y la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹

LA OBESIDAD EN EL MUNDO

El sobrepeso y la obesidad han sufrido un crecimiento rápido en todas las regiones del orbe y afectan a niños y adultos por igual. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad prácticamente se ha duplicado desde 1980. Se estima que en 2008 más de 1,400 millones de adultos de 20 años en adelante tenían exceso de peso; de estos, más de 200 millones de varones y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. Aunado a lo anterior, en 2011 más de 40 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso. De acuerdo con información de este organismo internacional, 65% de la población mundial vive en países donde más individuos mueren por efecto del sobrepeso y la obesidad que de la desnutrición.¹² Un análisis de datos de 199 países y territorios entre 1980 y 2008 sugiere que hay cada vez mayor prevalencia de obesidad en todas las regiones del mundo, incluso en la mayoría de los países de ingresos bajos y medios, con los mayores incrementos en los países de ingresos más altos. En el intervalo de tiempo estudiado se observó un incremento de IMC a escala mundial de 0.4 kg/m² por década en los varones y de 0.5 kg/m² en mujeres.¹³

Por su parte la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad y la Fuerza de Tarea Internacional en Obesidad (IASO/IOTF por sus siglas en inglés) ofrecen datos similares a los de la OMS (alrededor de 1,000 millones de adultos con sobrepeso (IMC de 25 a 29.9) y 475 millones con obesidad. Sin embargo, cuando utilizan el punto de corte para obesidad específico para la población asiática (IMC > 28) el número de obesos en el orbe se incrementa a más de 600 millones. Además, IASO/IOTF estima que alrededor de 200 millones de niños en edad escolar en el planeta tienen sobrepeso u obesidad.¹⁴

Esto deja entrever que el problema de las enfermedades crónicas ya no se limita a las regiones desarrolladas del mundo y la prevalencia aumenta no sólo en los países industrializados; de hecho, estos problemas son ahora tan comunes en las naciones en desarrollo que han llegado a dominar sobre las preocupaciones tradicionales en el campo de la salud pública (desnutrición y enfermedades infecciosas).¹⁵ Por ello, ya no es válido llamar a la obesidad “enfermedad de la abundancia” pues la evidencia muestra cómo estas entidades patológicas se están extendiendo tanto en los países más pobres como entre los grupos de población desfavorecidos de los países más ricos. En cinco de las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las defunciones causadas por las enfermedades crónicas dominan las estadísticas de mortalidad.¹⁶

LA DOBLE CARGA DE LA ENFERMEDAD

Muchos países actualmente lidian con la doble carga de la enfermedad; es decir que mientras la prevalencia de enfermedades infecciosas y la desnutrición siguen siendo altamente prevalentes, han empezado a experimentar un incremento desproporcionado de enfermedades crónicas no

transmisibles (ECNT), entre ellas la obesidad, particularmente en ambientes urbanos. No es raro encontrar a la obesidad y a la desnutrición coexistiendo en el mismo país, en la misma comunidad o incluso en la misma familia.^{17 18}

El motor que ha favorecido el paso de la desnutrición en la niñez a la sobrealimentación en la edad adulta en países de ingresos bajos y medios ha sido el rápido aumento en el desarrollo económico, la globalización y la urbanización que han ocasionado grandes cambios en el estilo de vida principalmente atribuibles a cambios en la dieta y en la actividad física de tal suerte que la desnutrición y la sobrealimentación que ocurren al mismo tiempo entre diferentes grupos de población.¹⁹ El elemento central es la pobreza que conduce a inseguridad alimentaria y en ocasiones a hambre que pueden causar desnutrición. Más aún, la ausencia de una dieta diversa, de alta densidad energética y baja densidad de nutrientes puede conducir a sobrepeso y a obesidad a pesar de la imposibilidad de cubrir los requerimientos de nutrientes inorgánicos.²⁰

LA OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDADES

La obesidad es un importante factor de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y algunos cánceres, y consume entre el 2 al 6% de los costos de atención de salud en muchos países, afectando de esta forma la productividad y el desarrollo económico.²¹

El riesgo de enfermedad y muerte prematura aumenta progresivamente con el IMC. En un análisis de la relación entre el IMC basal y la mortalidad de 57 estudios prospectivos con casi 900,000 participantes se encontró el menor riesgo de mortalidad en valores de IMC entre 22.5 y 25 en ambos sexos y en todas las edades después de excluir el seguimiento corto y el tabaquismo. Por arriba de este intervalo de IMC, cada cinco unidades de IMC (5 kg/m²) se asociaron con alrededor de un 30% de aumento en la mortalidad por todas las causas (40% para mortalidad por causas vasculares, 60 a 120% para diabetes, renal y hepática, 10% para neoplasias y 20% para respiratorias y las demás causas) mientras que no encontraron ninguna causa específica de mortalidad que tuviera una relación inversa con el IMC.²²

POSIBLES DETONADORES DE LA EPIDEMIA

Aun cuando existe una relación entre los genes y la obesidad, resulta poco probable que la epidemia de obesidad se pueda explicar por los cambios genéticos en la población. Swinburn et al²² definen un “factor impulsor o detonador” de la epidemia mundial de la obesidad como un factor ambiental que ha cambiado sustancialmente durante los últimos 40 años (a manera de coincidir con el repunte de la epidemia), es de naturaleza global (que afecta a casi todos los países que cuentan con las condiciones económicas favorables), y es rápidamente transmisible (en vista de la naturaleza casi simultánea de la epidemia de un país a otro). Algunos determinantes

ambientales de la obesidad, tales como el entorno construido (lo que en inglés se conoce como “built environment”) puede tener importantes efectos en el comportamiento; sin embargo éste no ha cambiado de forma simultánea y universal en las últimas décadas, de tal manera que es poco probable que haya sido el principal detonador de la obesidad a escala global. De acuerdo con estos autores, el sistema alimentario probablemente ha jugado un papel importante en la epidemia de obesidad: el aumento de la oferta de alimentos de alta densidad energética, baratos y agradables al paladar; la mejora de los sistemas de distribución de alimentos para hacerlos mucho más accesible y convenientes, y los métodos persuasivos de comercialización de alimentos, son factores que cumplen con las características descritas al inicio de esta sección. Sin embargo, el problema es demasiado complejo para establecer relaciones lineales. Esta complejidad se refleja claramente en la figura 1 donde se muestran los factores detonantes de la obesidad considerando al balance energético como elemento central y alrededor factores individuales y poblacionales, fisiológicos, psicológicos, sociales, de producción y consumo de alimentos, todos ellos vinculados a través de interacciones complejas. Lo anterior nos obliga a pensar que las soluciones fáciles y unívocas no serán capaces de resolver problemas de naturaleza compleja.

A MANERA DE CONCLUSIÓN

Es necesario reconocer que la obesidad es el resultado de la respuesta normal de los individuos a los entornos obesogénicos dentro de los cuales están inmersos. Resulta de vital importancia dotar a los individuos de herramientas que les permitan contrarrestar tomar el control de su salud, al mismo tiempo que se definan políticas públicas para facilitar los estilos de vida saludables.¹⁰ Se debe reconocer que la obesidad es una enfermedad compleja y como tal requiere de estrategias de abordaje complejas que involucren a todos los actores.

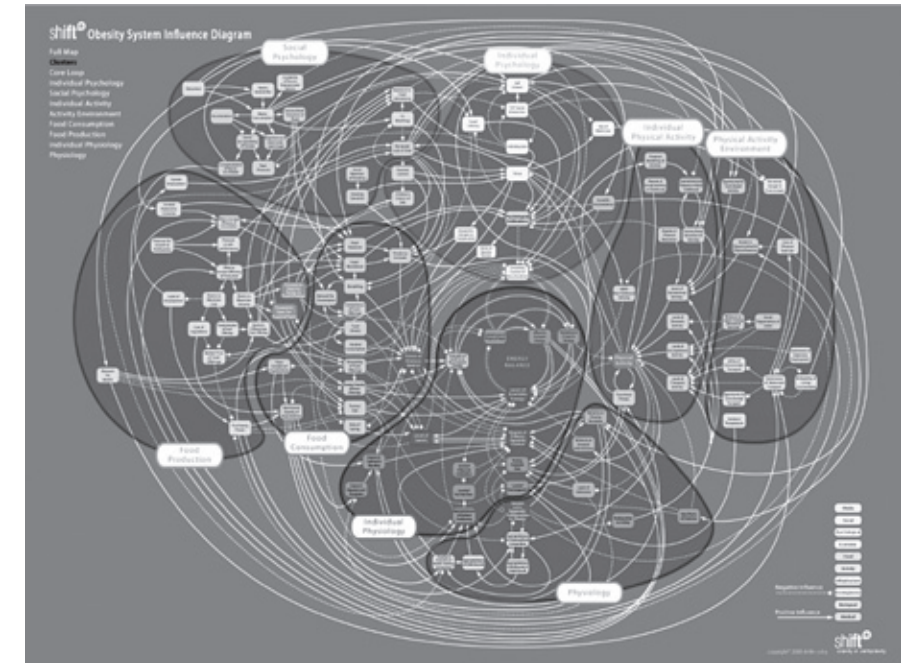


Figura 1. La obesidad como enfermedad compleja (SHIFT[®] Obesity Systems Influence Diagram.)

El esquema fue desarrollado por Foresight Tackling Obesity con la finalidad de proporcionar una visión sistémica de la multiplicidad de factores que contribuyen a la epidemia de obesidad. Tras la aparente facilidad con la que un individuo aumenta de peso se encuentran un gran número de factores que van de la fisiología y la psicología individual a la cultura a la economía de la producción y del consumo de alimentos, las actitudes frente a la actividad física y en entorno construido. El mapa muestra 108 variables todas ellas detonadoras de la epidemia.

<http://www.shiftn.com/obesity/Full-Map.html>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumanyika SK. The obesity epidemic: looking in the mirror. *Am J Epidemiol.* 2007;166(3):243-5.
2. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med.* 2007;357(4):370-9.
3. Bouchard C. Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16 Suppl 3:S5-S10.
4. Krebs NK, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics.* 2007; 120: S193-S228.
5. Simopoulos A. Characteristics of obesity. En: Björntorp P, Brodoff BN, editores. *Obesity.* Filadelfia, EUA: JB Lippincott Co; 1992. p. 309-19.
6. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. Geneva: World Health Organization; 1995.

7. WHO-Western Pacific Region. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Regional Office for the Western Pacific, World Health Organization, International Association for the Study of Obesity, Int Obes Task Force; 2000. p. 1-55.
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruselas, 2006. Disponible en : http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf (Consultado en diciembre de 2013).
9. Kaufer-Horwitz M, Toussaint G. Indicadores antropométricos para evaluar sobrepeso y obesidad en pediatría. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2008; 65(6): 502-518.
10. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Evidence report. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 1998.
11. World Health Organization. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva 3-5, 1997. Geneva: WHO;1998.
12. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet No. 311 (updated march 2013) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
13. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011; 377: 557-67
14. International Obesity Task Force. The global epidemic. Disponible en: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/> Consultado en enero de 2014.
15. International Obesity Task Force. Ending malnutrition by 2020: an agenda for change in the millenium. IOTF/UN. Disponible en: <http://www.ionf.org/php/UNReport.pdf>
16. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en Régimen Alimentario, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. (OMS, Serie de Informes Técnicos; 916). Ginebra 2003.
17. Caballero B. A nutrition paradox: underweight and obesity in developing countries. N Engl J Med 2005;352:1514-16.
18. Doak CM, Adair LS, Bentley M, et al. The dual burden household and the nutrition transition paradox. Int J Obes Relat Metab Disord 2005;29:129-36.
19. Kolčič I. Double burden of malnutrition: A silent driver of double burden of disease in low- and middle-income countries. J Glob Health. 2012;2(2):20303.
20. Tanumihardjo SA, Anderson C, Kaufer-Horwitz M, Bode L, Emenaker NJ, Haqq AM, Satia JA, Silver HJ, Stadler DD. Poverty, obesity and malnutrition: An international perspective recognizing the paradox. J Am Diet Assoc. 2007;107:1966-1972.
21. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. Lancet. 2011;378(9793):804-14.
22. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373: 1083-1096.

LAS CAUSAS DE LA OBESIDAD

Dr. Juan Eduardo García García

INTRODUCCION

Desde hace décadas se sabe con certeza que la ruptura del balance energético constituye el mecanismo final de la construcción de la obesidad (1) ¿por qué entonces se publican año con año miles de artículos que pretenden identificar y caracterizar mecanismos que determinan el desarrollo y magnitud de la obesidad?

La respuesta más constructiva a esta pregunta es, porque en las últimas dos décadas ha quedado claro que la obesidad es una entidad compleja y heterogénea que tiene un gran número de mecanismos causales originados en la biología de los individuos, el ambiente que nos rodea y de manera muy sobresaliente, la interacción intensa entre ambos factores.

La adecuada comprensión de las causas de la obesidad resulta imprescindible si se aspira a encontrar una solución al creciente problema de salud que en occidente ha planteado la obesidad. Hoy podemos decir que este heterogéneo y complejo problema no tiene ni tendrá una solución espectacular derivada de un gran descubrimiento científico. Saber con certeza que ninguna medida por si misma será la solución, es en si el mayor avance realizado en las últimas décadas.

LA RUPTURA DEL BALANCE ENERGÉTICO

En biología, el balance energético es la homeostasis de energía en un sistema vivo. En la obesidad este balance se encuentra roto. La expansión del tejido adiposo es la resultante de esta ruptura.

La pregunta que sigue es ¿qué lleva a que en algunos –hoy en día en países como México, la mayoría de la población- se rompa este balance?. En la respuesta a esta pregunta han surgido complejos modelos explicativos. Como se muestra en la *figura 1*, el individuo que desarrolla obesidad lo hace como resultado de la interacción de factores biológicos, factores ambientales, la interacción entre ambos y el desmoronamiento de los “recursos del individuo” para contender con el progresivo desarrollo de la obesidad. Estos recursos del individuo incluyen su biología del control del

hambre-saciedad y la biología de sus adipocitos pero también sus hábitos, patrones culturales, conocimiento científico y valores sociales, los cuales cada día parecen estar más regulados por un complejo y hasta autónomo modelo económico que impone conductas ad hoc con la necesidad intrínseca del sistema: promover el consumo de alimentos cada vez más industrializados (2).

LOS FACTORES BIOLÓGICOS

Una larga lista de cambios funcionales han sido identificados en el obeso al compararlo con el sujeto de peso normal. Las diferencias o alteraciones pueden agruparse de la siguiente manera:

1. Aquellas que aumentan el consumo de alimentos
2. Aquellas que favorecen la expansión del tejido adiposo
3. Aquellos cambios que determinan el desarrollo de las comorbilidades de la obesidad - concentraciones de algunas hormonas y moléculas pro-inflamatorias, diferentes a las observadas en el sujeto normal –

Algo se debe enfatizarse desde ahora: La pérdida de peso a través de la restricción de la ingesta, la absorción de alimentos o ambas (tal y como ocurre con la cirugía bariátrica) lleva a la mayoría de las distintas alteraciones funcionales a moverse para acercarse o incluso llegar a la normalidad (3).

La afirmación anterior tiene que ser acotada y señalarse enfáticamente que las alteraciones identificadas en las obesidades monogénicas no son corregibles por la pérdida de peso (4)

LA GENÉTICA DE LA OBESIDAD

El papel de la genética en la determinación de estas alteraciones siempre ha estado presente. En un afán de cuantificar el peso específico de los genes y de acuerdo con distintos análisis se ha concluido que el factor genético determina del 40 al 60 % de la obesidad.(5)

La obesidad monogénica es rara y sólo explica el 5 % de los casos de obesidad mórbida. El conocimiento de estas formas puras de obesidad – donde el defecto génico se ubica principalmente en la regulación del apetito, y que se caracterizan por una obesidad extrema de inicio temprano- ha sido de gran importancia: El conocimiento de los genes afectados ha provisto de información sobre los mecanismos moleculares que controlan el balance energético en especial de las señales que regulan el hambre-saciedad, puntos clave en el desarrollo de la obesidad.

La mayoría de los casos de obesidad en los que hay un componente genético este es de naturaleza poligénica. Han sido numerosas las búsquedas de los genes que de manera poligénica llevan a la obesidad, utilizándose las estrategias de genes candidatos, el escrutinio completo del genoma para

detectar regiones cromosómicas ligadas con rasgos cuantitativos (QTL quantitative traits loci) asociados a la obesidad como el IMC y el perímetro de cintura. De ésta manera el mapa genético de la obesidad no ha dejado de crecer. Se han reportado alrededor de 300 QTLs y cerca de 100 regiones genómicas en las que se ubican QTLs asociados a la obesidad. Como en otros padecimientos, muchos de estos hallazgos no han sido confirmados o replicados dejando entrever el papel bastante relativo de estas alteraciones.

La influencia epigenética, entendida como un rasgo heredable que ocurre sin cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) parece ser de relevancia en la susceptibilidad a la obesidad, en especial para las formas poligénicas. (6)

Una interpretación interesante de lo que ocurre en la obesidad poligénica ha sido ofrecida por Claude Bouchard quien haciendo un listado de la serie de alteraciones genéticas más conspicuas descritas en ese momento ACE, ADIPOQ, ADRB2, ADRB3, DRD, GNB3, HTR2C, IL6, INS, LDLR, LEP, LEPR, LIPE, MC4R, NR3C1, PPARG, RETN, TNFA, UCP1, UCP2, UCP3 y VDR propuso: “Cuando se correlacionan estos genes con rasgos biológicos o de conducta que pueden favorecer un balance energético positivo sostenido, tienden a emerger cinco clases mayores de genotipos: Genotipo ahorrador. Genotipo hiperfágico. Genotipo sedentario. Genotipo de baja oxidación de lípidos. Genotipo de la adipogénesis”.

Ésta visión vincula la genética y el ambiente: Nos dice que el obeso es distinto en su eficiencia metabólica y en sus conductas, lo que lo hace susceptible ante el ambiente obesogénico. (7)

El principal argumento para cuestionar que en la genética se encuentra la causa principal de la obesidad de la mayoría de los individuos hoy obesos es el hecho de que de treinta años a la fecha la prevalencia de este padecimiento se ha incrementado de manera espectacular. Un cambio tan marcado en un tan breve tiempo sugiere que los cambios en el ambiente más que una genética son los responsables del problema de salud pública que vemos hoy.

LA FISIOLÓGÍA DE LA OBESIDAD

Se han identificado plenamente alteraciones funcionales en el obeso tanto a nivel central como periférico. Estas son numerosas y su expresión tiene una importante heterogeneidad quedando claro que no existe una alteración que constituya el eje o el pilar de las alteraciones salvo en los casos de las obesidades monogénicas.

Las alteraciones al nivel central desequilibran el sistema hambre-saciedad. Las señales reguladoras del hambre se han dividido en orexigénicas y anorexigénicas. Las alteraciones a nivel periférico favorecen la expansión del tejido adiposo y llevan a las alteraciones funcionales del adipocito, este complejo órgano endocrino (ver *Tabla 1*) que en el obeso produce una serie

de hormonas y sustancias pro-inflamatorias que al final funcionan como los mediadores de las alteraciones que llevan al desarrollo de las comorbilidades metabólicas del obeso (diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia).

Distintos modelos fisiopatológicos de la obesidad integran las alteraciones centrales y periféricas dejando claro que ambas se potencian haciendo del estado fisiopatológico del obeso un “sistema protegido” que una vez desarrollado se auto-perpetua haciendo difícil su inactivación. En el caso concreto del sistema hambre saciedad se ha hablado de un sistema de señales múltiples que parecería privilegiar el almacenamiento de energía a través de procesos neuroendocrinos redundantes. Se ha especulado que este sistema desequilibrado a favor del hambre vs la saciedad se configuró a través de procesos evolutivos en épocas en las que el acceso a los alimentos era discontinuo para el hombre (cazadores y recolectores). En la actualidad, ante la oferta continua de alimentos en la mayoría de las sociedades, este sistema resulta en promotor de obesidad y explica el pobre resultado de los fármacos reguladores del apetito, los cuales pueden bloquear una señal de hambre o estimular una señal de saciedad, pero al realizar esto, el resto del sistema se sobreactiva reduciendo así el efecto buscado. (8)

LOS FACTORES AMBIENTALES

Son tan obvios que poco pueden cuestionarse:

1. Un estilo de vida sedentario –que incluye, trabajo, transporte y formas de recreación.
2. Un consumo alto de alimentos “baratos” de alta densidad energética.
3. Un consumo de los alimentos basado más en el hedonismo que en una necesidad de alimentarse.

Lo que no ha sido fácil es medirlos y acomodarlos en su justa dimensión en cada individuo. Esto ha llevado a la heterogénea expresión del efecto del ambiente obesogénico en los individuos. Una cosa comienza a quedar clara: los individuos con menores recursos –con excepción de aquellos en pobreza extrema que siguen padeciendo hambre- padecen de más obesidad.(9) Una manera de corroborar el efecto del ambiente en la obesidad ha sido el estudio de individuos obesos que han perdido peso de manera sostenida (5 años al menos). Los cambios que hicieron posible la pérdida de peso fueron: Un aumento de la actividad física, la reducción sostenida en el consumo de grasas y, en 77% de los casos, la existencia de un factor médico o emocional que promovió un cambio de conductas (como desarrollo de alguna enfermedad que requiere perder peso, en el primer caso, o la separación de la pareja, en el segundo) (10,11).

LA INTERACCIÓN DE LA BIOLOGÍA Y EL AMBIENTE

En la última década ha quedado clara la complementariedad de las alteraciones determinadas genéticamente y el reciente cambio en el ambiente, lo que permite explicar de mejor manera lo que ha ocurrido y está ocurriendo en la mayoría de los individuos obesos. (Figura 2)

Un asunto que resulta difícil de clasificar entre lo biológico (genético) y lo ambiental (patrones culturales, valores sociales e incluso valores éticos) es la conducta alimentaria cada vez más desorganizada de buena parte de nuestra sociedad.

La ruptura de los patrones alimentarios tradicionales: Desayuno, comida y cena que generalmente acontecían en el ámbito familiar o que al menos incluía en los sitios de trabajo el consumo de alimentos llevados desde la cocina de la casa, puede mirarse como una consecuencia natural y conveniente de nuestro presente estilo de vida. El amplísimo concepto de comida rápida tiene como razón fundamental la conveniencia: Otro se ocupa por mí de preparar mis alimentos y los de mi familia, de esa manera yo dispongo de ese tiempo para trabajar.

Lo anterior resulta manejable cuando el individuo dispone de recursos económicos, culturales y de conocimiento nutricional para realizar buenas elecciones y sobre todo resistirse a la tentación del sobreconsumo de alimentos.

La ruptura de ese buen manejo por factores económicos y culturales y sobre todo por una necesidad de autocomplacencia ha dado sin lugar a dudas lugar al sobreconsumo.

EL COMER EMOCIONAL

Un asunto especial es el llamado comer emocional que podría definirse como un comer que va más allá del apetito. Sin que pueda definirse con precisión en que consiste éste queda claro que tiene un rango amplio de expresiones que van del comer compulsivo aun ante la sensación de desagrado que esto le produce al individuo hasta el consumo de alimentos más para satisfacer un antojo y alcanzar así un cierto placer que por una necesidad de comer. En los últimos años la literatura de las neurociencias se ha interesado en este fenómeno y lo ha equiparado a un estado adictivo en donde el individuo requiere de la recompensa bioquímica que desencadena el comer, en particular alimentos ricos en azúcares y grasas. (12) Este comer fuera de la mesa y de los tiempos básicos de alimentación, el comer mientras se trabaja, se juega, se ve televisión y cine o simplemente se tiene aburrimiento y desánimo resulta patológico y es el que se observa con frecuencia en obesos con problemas emocionales y psiquiátricos. (13)

LAS ALTERACIONES PSICOLÓGICAS

La prevalencia de depresión y estados de ansiedad es mayor entre los individuos obesos que en sus pares no obesos. No se ha logrado concluir que es causa y que es consecuencia, queda claro que el obeso con depresión o ansiedad tiene una mayor resistencia a los tratamientos. (14)

LA OBESIDAD Y LA MULTIPLICIDAD DE SUS COMORBILIDADES

Un fenómeno que ha sido ampliamente fundamentado es la amplia expresión de patología asociada con la obesidad así como las importantes repercusiones sociales y económicas que tiene la obesidad. Hace unos años A. Sharma propuso una nemotecnica de estas, a la que denomino las 4 Ms de la obesidad (14):

- Mental: Cognición, depresión, déficit de atención, adicción, psicosis, trastorno alimentario, trauma, insomnio
- Mecánico: Apnea del sueño, osteoartritis, dolor crónico, reflujo, incontinencia, trombosis, intertrigo, fascitis plantar
- Metabólico: DM tipo 2, dislipidemia, hipertensión, gota, hígado graso, SOP, cáncer
- Monetario: Educación, empleo, ingreso, seguros médicos, cirugía bariátrica, programas para perder peso

El análisis de los mecanismos que determinan estas comorbilidades y repercusiones sociales esta fuera de los alcances de este capítulo y sólo mencionaré que a la fecha se tiene una idea precisa de los mecanismos moleculares y los fenómenos antropológicos que determinan cada una de ellas.

COMENTARIO FINAL

Lo anterior es apenas una breve descripción de los complejos mecanismos que determinan la obesidad. La necesidad de comprender esta complejidad es obvia si se tiene la intención de actuar frente a este padecimiento ya sea en el ámbito clínico frente a los pacientes o en el ámbito de la salud pública con medidas regulatorias y de educación.

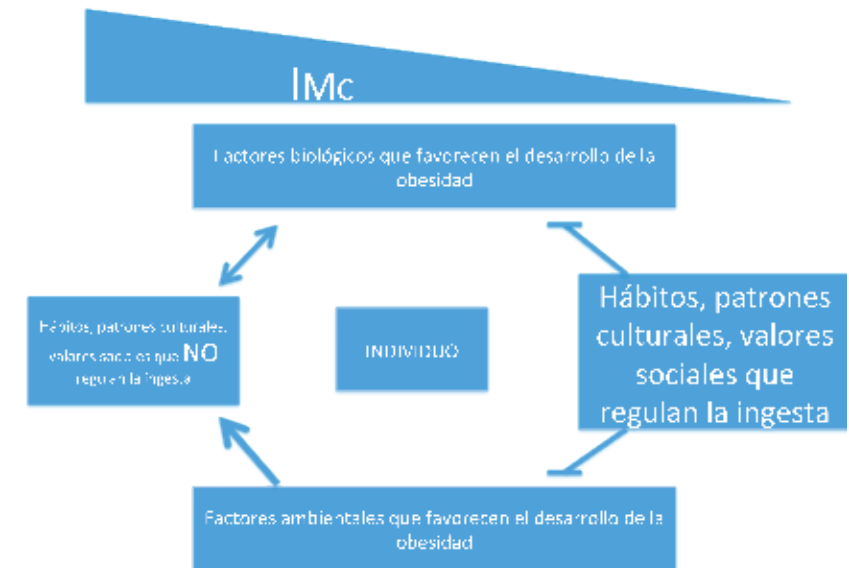


Figura 1. Esquema de los factores que determinan el IMC. El individuo tiene en mayor o menor grado factores biológicos que favorecen el desarrollo de obesidad. También se encuentra inmerso en un ambiente que puede ser más o menos favorable para el desarrollo de esta enfermedad. Los hábitos, patrones culturales, valores sociales pueden regular o no la ingesta. A menor regulación y mayor carga de factores ambientales y biológicos determinantes de obesidad mayor será el IMC.



Figura 2. La construcción de la obesidad centrada en la predisposición biológica.- La mayor o menor predisposición biológica para el desarrollo de la obesidad requiere de factores ambientales y conductuales para que se de un balance energético positivo y en consecuencia la ganancia de peso. Las flechas de distinto grosor hacen referencia a la facilidad o resistencia para el desarrollo de la ganancia de peso. La ganancia de peso tiene como consecuencia una serie de efectos que deterioran aún mas la conducta obesogénica, activan a predisposición biológica y mantienen el balance energético positivo.

<i>Proteínas secretadas</i>	<i>Receptores</i>
Adiponectina	Leptina
IL-6	Insulina
Leptina	Glucagon
TNF-alfa	IGF-I y II
PAI-1	Prostaglandinas
Factor tisular	TNF-alfa
Angiotensinógeno	IL-6
Adipsina	Gastrina
Adipofilina	Angiotensina II
PGI2, PGF2alfa	TGF beta
TGF beta	Alfa 1 y 2
IGF-1	Beta 1,2,3
Factor inhibidor de los macrófagos	Andrógenos
	Estrógenos

Tabla 1. Lista de algunas proteínas secretadas y receptores presentes en el tejido adiposo. Estas listas no han dejado de crecer en los últimos años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dullo AG Energy balance and body weight homeostasis. En: Kopellman PG, Caterson ID, Dietz WH, editores. Clinical obesity in adults and children. 2ª ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. P. 67-80.
2. Wadden TA, Butryn ML, Byrne KJ. Efficacy of Lifestyle Modification for Long-Term Weight Control Obesity Research 2004;12 S-151-162.
3. Karlsson j, Taft C, Rydén A, Sjöström L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: The SOS intervention study. Int J Obes (Lond). 2007;31(8):1248-1261
4. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans Annu Rev Med. 2005;56:443-58
5. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity Nat Rev Genet 2005;6 (3):221-234
6. Horsthemke B, Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. Cytogenet Genome Res 2006;113(1-4):292-9.
7. Bouchard C. The biological predisposition to obesity: Beyond the thrifty genotype scenario. Intern J of Obesity 31:1337-1339, 2007
8. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat –how the gut talks to the brain. N Engl J Med 2003;349:926-928
9. Manios Y, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Stefanadis C. Implication of socio-economic status on the prevalence of overweight and obesity in Greek adults: the ATTICA study. Health Policy. 2005;74(2):224-232.
10. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. Am J Clin Nutr 1997;66(2):239-46.
11. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. Am J Clin Nutr 2001;74:579 584
12. Volkow ND, O'Brien CP. Issues for DSM-V: should obesity be included as a brain disorder? Am J Psychiatry. 2007;164(5):708-10.
13. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD The addictive dimensionality of obesity. Biol Psychiatry. 2013, 73(9):811-818.
14. Scott KM, McGee MA, Wells JE, Oakley Browne MA. Obesity and mental disorders in the adult general population. J Psychosom Res 2008;64 :97-105
15. Sharma AM. M, M, M & M: a mnemonic for assessing obesity. Obes Rev. 2010; 11:808-809

OBESIDAD Y TRASTORNOS BENIGNOS GASTROINTESTINALES

Dra. Sofía Ornelas-Arroyo
Dr. Jorge A. López-Velázquez
Dr. Norberto C. Chávez Tapia
Dr. Misael Uribe
Dr. Nahum Méndez-Sánchez

MENSAJES CLAVE

- El incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial.
- La obesidad representa un factor de riesgo para múltiples enfermedades, incluyendo las gastrointestinales.
- La obesidad se asocia principalmente con el desarrollo de hígado graso no alcohólico, seguida de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en una de las principales enfermedades y causa de muerte a nivel mundial. Representa un gran problema de salud pública con más de 1.6 billones de adultos catalogados con sobrepeso y 400 millones como obesos. La tasa de obesidad se ha duplicado de 1980 al 2002. El incremento más dramático ocurre en la obesidad grado III, con un incremento del 0.78% en 1990 a 2.2% en el año 2000.[1]

La obesidad representa un factor de riesgo para algunas de las enfermedades más prevalentes, incluyendo la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad vascular cerebral, diabetes mellitus, hipertensión y osteoartritis. [1]

Por otra parte, trastornos digestivos comunes, tales como, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esofagitis, hígado graso no alcohólico (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD por sus siglas en inglés), litiasis vesicular entre otros, se presentan con mayor frecuencia en pacientes obesos comparándolos con pacientes con peso normal (figura1) [1]. En este capítulo revisaremos las evidencias relacionadas con cada uno de estos trastornos así como los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la obesidad.

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES Y OBESIDAD

La obesidad también se ha relacionado con una gran variedad de síntomas gastrointestinales. Regurgitación ácida, pirosis y diarrea son algunos de los síntomas que se reportan con mayor frecuencia en pacientes obesos comparados con pacientes con peso normal. El sobrepeso y la obesidad han mostrado ser un factor de riesgo independiente para la presencia de síntomas de ERGE y esofagitis erosiva, en relación directa con el peso. Delgado y colaboradores reportaron una asociación lineal entre el índice de masa corporal (IMC) y la presencia de síntomas gastrointestinales como vómito, dolor abdominal, meteorismo y diarrea en la población general, así como con dolor abdominal bajo y estreñimiento, pero sin alcanzar significancia estadística en estos últimos [2]. De igual forma en otros estudios poblacionales la percepción de regurgitación ácida o pirosis, presenta una asociación lineal con el sobrepeso [3]. Cremonini, et al. demostraron que el incremento de 4.5 kg o más durante un periodo de 10 años se relacionó con el inicio de nuevos síntomas gastrointestinales [4].

Las bases fisiopatológicas de la mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales en pacientes obesos no son claras. Algunos síntomas como meteorismo y dolor abdominal se han relacionado con vaciamiento gástrico retrasado, el cual ha sido descrito en pacientes obesos. Sin embargo otros estudios han reportado vaciamiento gástrico normal e incluso acelerado en pacientes obesos [2]; por lo tanto se requiere de estudios adicionales que valoren la causa del incremento en la prevalencia de síntomas gastrointestinales en pacientes obesos (tabla 1).

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y OBESIDAD

Múltiples estudios han mostrado evidencia suficiente para establecer una relación de causa-efecto entre la obesidad y la enfermedad por ERGE, así como con algunas de sus complicaciones como síntomas de reflujo, esofagitis erosiva y adenocarcinoma esofágico [5].

En un metaanálisis que involucró 9 estudios epidemiológicos, se encontró una asociación positiva entre el reflujo y la obesidad en seis de ellos, observándose un aumento en la razón de momios ajustado para síntomas de reflujo e IMC de 1.43 (IC 95% 1.158-1.774) para un IMC de 25 a 30 kg/m² y de 1.94 (IC 95%, 1.468-2.566) para un IMC > 30 kg/m² [6]. Se ha planteado de igual manera una posible relación dosis-respuesta entre el IMC y ERGE, ya que los síntomas de reflujo aumentan en sujetos que incrementan el peso corporal aún continuando con IMC aún en rangos normales. El aumento de más de 3.5 unidades en el IMC se asocia con un riesgo tres veces mayor de desarrollar nuevos síntomas de reflujo [7]. Jacobson et al., analizaron la asociación entre el IMC y los síntomas de la ERGE en mujeres con sobrepeso y obesidad; incluso en personas con peso normal y que ganan peso moderadamente pueden aparecer o exacerbarse los síntomas del reflujo (Figura 2) [5].

Los mecanismos de la relación entre el aumento del IMC y ERGE no han

sido estudiados ampliamente. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos como prevalencia aumentada de hernia hiatal, alteraciones en la motilidad esofágica, aumento en el gradiente de presión gastroesofágica, aumento en la sensibilidad al ácido de los quimiorreceptores, niveles de adiponectina sérica disminuidos, aumento del consumo de grasa, sin embargo el mecanismo más probable es el aumento de la exposición esofágica al ácido, esto con base en las observaciones de la asociación con el incremento en la prevalencia de esofagitis erosiva y esófago de Barrett en pacientes con obesidad y sobrepeso [8].

El-Serag y colaboradores examinaron la asociación entre exposición esofágica al ácido y las medidas antropométricas en 206 pacientes consecutivos sometidos a pHmetría convencional de 24 hrs observando que un IMC > 30 kg/m² se asoció significativamente con un incremento en los episodios de reflujo ácido, episodios más prolongados de reflujo (>5 min), y un incremento en el tiempo con pH <4. Después de ajustar por edad y género, un IMC >30 kg/m² se asoció con riesgo casi tres veces mayor de presentar exposición ácida en comparación con pacientes con IMC normal (OR 2.91, IC 95 1.24-6.81). En su trabajo concluyen que la obesidad incrementa el riesgo de ERGE al incrementar la exposición esofágica al ácido. La circunferencia de la cintura explica parcialmente la asociación entre obesidad y exposición esofágica ácida, esto al observar que al ajustar para circunferencia de cintura la asociación entre IMC y las medidas de exposición al ácido se atenuaron para todos los pacientes [9].

La presencia de hernia hiatal se asocia con incremento en la severidad de la ERGE, particularmente si la hernia hiatal es grande, de modo que los pacientes con sobrepeso tienden a tener mayor prevalencia de hernia hiatal por deslizamiento comparado con pacientes con peso normal. Wilson y colaboradores observaron de manera retrospectiva que los pacientes con sobrepeso tienen 2.5 veces mayor riesgo de hernia hiatal comparado con pacientes con IMC normal. No es claro si el incremento en el peso se asocia con hernia hiatal de mayor tamaño [10].

Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) son el mecanismo más importante del reflujo gastroesofágico. Che-yuen y colaboradores evaluaron de manera prospectiva la relación entre las RTEEI y la obesidad mediante manometría esofágica 2 hrs. después del consumo de alimentos y pHmetría convencional postprandial y de 24 hrs. en 28 pacientes consecutivos referidos para cirugía bariátrica con IMC >30, 28 pacientes con IMC 25-30 y 28 controles con IMC normal. Todos los pacientes tuvieron una presión promedio y longitud del esfínter esofágico inferior comparable y una función peristáltica normal. Durante el periodo postprandial los pacientes con sobrepeso y obesidad tuvieron un incremento substancial en el incremento de las RTEEI en el periodo postprandial (peso normal 2.1 ± 1.2 , sobrepeso 3.8 ± 1.6 , obesidad 7.3 ± 2.9 , $p < 0.001$), las RTEEI con reflujo ácido y en el gradiente de presión gastroesofágica. Mediante regresión logística la circunferencia de la cintura y el IMC correlacionaron significativamente con las RTEEI [11].

El incremento en las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior en pacientes con sobrepeso y obesidad ha sido atribuido al incremento de la presión intragástrica. Se asume que el incremento en la grasa intraperitoneal y abdominal puede incrementar la presión intra-abdominal y por lo tanto la presión perigástrica [8].

El rol de la dismotilidad esofágica y el incremento de la sensibilidad esofágica en los pacientes obesos se ha planteado, sin embargo a la fecha no existe evidencia suficiente, y se necesita hacer una evaluación prospectivamente [8]. Respecto al tratamiento, existen únicamente pocos estudios de calidad que valoran el efecto de la pérdida de peso a través de dieta y métodos quirúrgicos. La dieta muy baja en calorías mejora los síntomas de reflujo y reduce también la exposición al ácido de manera significativa en pacientes obesos. Por lo que concierne al tratamiento quirúrgico la derivación gastro-yeyunal con Y de Roux parece ser el método más consistentemente asociado con la mejoría de los síntomas y los hallazgos de ERGE [12].

El efecto de la pérdida de peso y la dieta sobre la ERGE se ha evaluado en 7 estudios previos [12]. Los resultados de la dieta como tratamiento de la obesidad relacionada con ERGE fueron positivos para la mayor parte de los casos. En general la pérdida de peso se asoció con disminución en la exposición del ácido en el esófago y a un aumento en la longitud del esfínter esofágico inferior [12].

LITIASIS VESICULAR Y OBESIDAD

La litiasis vesicular es una enfermedad altamente prevalente. En Estados Unidos de América alrededor de 10 a 15% de las personas adultas tienen litiasis vesicular. La población mexicana tiene una de las prevalencias más elevadas en el continente (Figura 3). Se estima que la prevalencia es de 5.8% en hombres y 19.7% en mujeres [13]. Factores de riesgo bien definidos y no modificables para el desarrollo de colelitiasis incluyen el género femenino, incremento en la edad y la carga genética. La formación de cálculos biliares es común en pacientes obesos y en aquellos que tienen pérdida rápida de peso, representando factores de riesgo modificables. El vínculo entre la obesidad y la litiasis vesicular presenta una correlación lineal entre el peso corporal y la secreción de colesterol a nivel biliar; Everhart y colaboradores reportaron una elevada prevalencia de litiasis biliar en los Estados Unidos, donde además las diferencias étnicas y el sexo, así como el IMC para ambos géneros repercuten en la prevalencia de esta enfermedad metabólica (Figura 4) [14]. En diversos estudios epidemiológicos se ha observado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de litiasis vesicular con incremento de 3.7 veces más riesgo de tener colelitiasis sintomática que la población general [15]. La distribución de la grasa es un factor determinante de la relación entre la obesidad y la colelitiasis, ya que la obesidad central determinada por la relación cintura-cadera se correlaciona mucho más con la probabilidad de tener litiasis vesicular.

El mecanismo fisiopatológico por el cual los pacientes con sobrepeso desarrollan litiasis vesicular continúa en investigación, sin embargo se ha demostrado que con el incremento del IMC ocurre una mayor síntesis hepática de colesterol, lo cual ocasiona sobresaturación de la vesícula biliar, evento que antecede a la formación de cálculos biliares. La supersaturación de la bilis se incrementa con la edad, debido probablemente al aumento en la secreción de colesterol, adicionalmente la secreción de sales biliares no disminuye, por lo tanto las reservas de sales biliares son menores. En relación a la edad se observan cambios de la disposición de la grasa corporal, en especial una importante acumulación de la grasa visceral, caracterizado por aumento de la relación cintura-cadera. Aunado a esto hay un incremento en el IMC y en el porcentaje de grasa. En un estudio de Stampfer y colaboradores, a partir de una cohorte de enfermeras, observaron una relación directa entre el IMC y el riesgo relativo de ser sometido a colecistectomía así como el desarrollo de litiasis vesicular sintomática (Figura 5) [16]. El efecto de la edad en la saturación de la bilis es independiente de la obesidad aunque se puede considerar como un factor aditivo [13].

La hiperinsulinemia se considera un factor de riesgo para el desarrollo de litiasis vesicular, característica muy común en pacientes con obesidad. Se ha demostrado también que la hiperinsulinemia se asocia con niveles elevados de triglicéridos y concentraciones bajas de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. En México Méndez-Sánchez y colaboradores mostraron que en pacientes con litiasis vesicular, la obesidad y en especial la obesidad central tiene mayor correlación con la resistencia a la insulina, en comparación con pacientes sin litiasis vesicular, con lo que se demuestra la importancia de la resistencia a la insulina en la fisiopatología de la colelitiasis [15].

Diversos autores han planteado la asociación del síndrome metabólico, dentro de los cuales se incluye la obesidad, con el desarrollo de litiasis vesicular. Chen LY y colaboradores en un estudio transversal reciente en el que incluyeron 7,570 pacientes reclutados de un centro de diagnóstico médico de rutina, se identificaron 918 pacientes con litiasis vesicular y 6652 controles sanos, observando que el IMC, la circunferencia de la cintura, presión diastólica, glucosa en ayuno y los niveles de triglicéridos fueron significativamente mayores en los casos comparado con los controles sanos. Mediante regresión logística identificaron una asociación positiva del síndrome metabólico con la presencia de litiasis vesicular. Los hombres con más alteraciones metabólicas tuvieron la mayor prevalencia de colelitiasis. A mayor componentes del síndrome metabólico mayor prevalencia de litiasis. La presencia de 5 componentes del síndrome metabólico incrementó 4 veces el riesgo de presentar litiasis vesicular [17].

A pesar de los múltiples reportes respecto a la asociación del peso corporal con el desarrollo de litiasis vesicular, poco se ha estudiado respecto al efecto del peso corporal en la colelitiasis sintomática y particularmente en la

severidad de los episodios de colecistitis aguda. Kook Lee y colaboradores evaluaron de manera retrospectiva 910 pacientes consecutivos a quienes se les realizó colecistectomía laparoscópica por colecistitis aguda observando una correlación negativa entre el índice de masa corporal y la severidad de la colecistitis; la proporción de colecistitis aguda complicada fue mayor en los pacientes no obesos comparada con los pacientes obesos, esto únicamente en pacientes del género masculino. Lo que hace suponer que la grasa corporal probablemente tenga un efecto protector en el proceso inflamatorio de la colecistitis [18].

COLON Y OBESIDAD

El incremento en la adiposidad parece representar un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de colon y pólipos adenomatosos. Por cada unidad que incrementa el IMC por arriba de 30 existe un incremento correspondiente de 1% en el incremento de la frecuencia de pólipos adenomatosos [1].

Aunque la enfermedad diverticular es una condición relacionada principalmente con la edad, dos estudios han reportado los efectos de la obesidad con las complicaciones de la enfermedad diverticular. El primero es un estudio retrospectivo de 61 pacientes que comparó el IMC promedio en 16 pacientes que requirieron cirugía de urgencia por diverticulitis perforada, 11 pacientes admitidos por dos o más episodios de diverticulitis y 18 pacientes con divertículos detectados por colonoscopia, el IMC fue significativamente mayor en aquellos con perforación y abscesos y diverticulitis recurrente versus aquellos con un episodio único o divertículos detectados en colonoscopia [19]. Datos de 47,228 participantes hombres en un estudio de seguimiento a 18 años para valorar el efecto de la actividad física en el sangrado diverticular y los episodios de diverticulitis. El riesgo relativo para los hombres en la quinta más alta de actividad física fue de 0.75 para diverticulitis y 0.54 para sangrado. La disminución en el riesgo se atribuyó a la actividad física vigorosa. El riesgo de complicaciones de la enfermedad diverticular se asoció con la inactividad física y fue mayor en pacientes obesos con un riesgo relativo de 1.62 para diverticulitis y 2.81 para sangrado [20].

La incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto en la colitis ulcerativa, como en la enfermedad de Crohn, ha aumentado a nivel mundial durante los últimos 50 años. La explicación para este incremento es desconocida, sin embargo cambios en los factores ambientales parecen ser determinantes. El incremento en la adopción de una dieta occidental y las diferencias en la ingesta de alimentos entre áreas de alto y bajo riesgo sugieren que la dieta, incluyendo las cantidades consumidas probablemente sean importantes. Por otro lado la obesidad se ha asociado frecuentemente con dietas occidentales que conlleva a hipertrofia excesiva del tejido adiposo que genera un estado proinflamatorio constante, a través de la secreción de citocinas inflamatorias, todas elevadas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. De igual forma también se ha demos-

trado la asociación de la obesidad con el incremento de los marcadores de inflamación intestinal y el incremento de la permeabilidad intestinal, ambas características de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por tal motivo Simon y colaboradores valoraron en un estudio de cohorte de manera prospectiva si existía asociación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal. De un total de 300,724 pacientes reclutados, 177 desarrollaron colitis ulcerativa y 75 enfermedad de Chron, cada uno de ellos pareado con 4 controles, mediante regresión logística para calcular los riesgos relativos no se encontró asociación del desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal con el índice de masa corporal [21].

PANCREATITIS Y OBESIDAD

La pancreatitis aguda es una enfermedad gastrointestinal que puede poner en riesgo la vida, puede progresar en 10-20% de los pacientes a falla multiorgánica y con una alta mortalidad. Recientemente se ha observado un incremento en la incidencia de pancreatitis aguda la cual ha sido paralela con el incremento en la prevalencia de obesidad.

En un metaanálisis realizado por Hong y colaboradores para valorar la asociación entre el IMC y el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda, incluyeron 14 artículos encontrando que comparado con pacientes con peso normal los pacientes obesos tienen mayor riesgo de desarrollar pancreatitis con un RR de 1.34, IC 95% 1.07-1.68. Encontraron también que comparado con pacientes no obesos, los pacientes obesos desarrollan de manera significativa con más frecuencia pancreatitis aguda severa (RR 1.82, IC 95% 1.44-2.30), más complicaciones sistémicas (RR 1.71, IC 95% 1.79-2.50), y más complicaciones locales (RR 2.21, IC 95% 1.28-3.83) [22]. De la misma forma respecto a la severidad y curso de la pancreatitis aguda Sauzo-Baráhona y colaboradores observaron que 38% de los pacientes con obesidad desarrollaron complicaciones comparado con 21% de los pacientes con peso corporal normal. El riesgo de pancreatitis aguda severa incrementa de acuerdo al grado de obesidad, la necrosis pancreática y peripancreática fue más común en pacientes obesos así como la incidencia de complicaciones infecciosas. Concluyendo que el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda severa es mayor en obesos particularmente si la etiología es alcohólica (RR 5.3; IC 95%, 1.2-23) o biliar (RR 5.2, IC 95% 1-26) [23].

En estudios previos, se ha establecido la relación que existe entre la severidad de la pancreatitis y la obesidad, sin embargo la asociación entre la adiposidad total y la adiposidad abdominal como factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda no había sido estudiada hasta recientemente por Sadr-Azodi utilizando dos cohortes Suecas que incluyeron un total de 68,158 pacientes en un seguimiento a 12 años observando un incremento de 2 veces el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda en pacientes con circunferencia de cintura >105 cm (RR 2.37, 95% IC 1.50-3.74), sin encontrar asociación con el IMC, concluyendo que la adiposidad abdominal, pero no la adiposidad total es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de pancreatitis aguda [24].

La fisiopatología de la pancreatitis involucra procesos inflamatorios complejos. Recientemente, es bien conocido que la adiposidad y particularmente la adiposidad abdominal se asocia con un estado sistémico de inflamación caracterizado por la elevación de citocinas inflamatorias, las cuales han mostrado desempeñar un papel importante en la patogénesis de la pancreatitis aguda en modelos animales. En pacientes con obesidad y pancreatitis aguda se han identificado niveles más elevados de marcadores inflamatorios, así como mayor severidad del curso de la enfermedad. La razón por la que los pacientes obesos tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones locales se ha planteado de la siguiente manera: los pacientes obesos tienen un incremento en la grasa peripancreática, lo cual puede incrementar la susceptibilidad al desarrollo de necrosis y subsecuentemente infecciones, pseudoquistes o abscesos. Los cambios en la microcirculación en pacientes obesos pueden producir un incremento en la isquemia tisular y subsecuentemente un incremento en el riesgo de infecciones pancreáticas. Las personas obesas tienen cierto grado de inmunodeficiencia lo cual puede generar también un incremento en el riesgo del desarrollo de infecciones [22, 24].

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y OBESIDAD

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD por sus siglas en inglés) es en la actualidad, una de las causas más comunes de hepatopatía crónica alrededor del mundo y está íntimamente relacionada con el incremento de la obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 [25,26]. Es bien conocido que en la obesidad, se favorece la acumulación excesiva de ácidos grasos libres y triglicéridos dentro del hígado, en consecuencia, ésta acumulación de grasa intrahepática (estatosis simple), puede progresar hacia un espectro de la enfermedad caracterizado por grasa, necroinflamación, desarrollo de fibrosis y muerte celular de los hepatocitos, que se conoce como esteatohepatitis no alcohólica (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH por sus siglas en inglés) [27]. En la mayoría de los pacientes con obesidad o diabetes se encuentra evidencia de esteatosis hepática, a su vez, la obesidad está directamente relacionada con la presencia y progresión de NAFLD hacia una forma histológica más severa conocida como cirrosis criptogénica, donde se reemplaza el tejido hepático por tejido fibroso, con la consecuente pérdida de las funciones de manera irreversible.

La prevalencia de NAFLD se ha estimado aproximadamente en un 30% en la población general de países industrializados, mientras que la presencia de NASH se ha calculado en un 25% en esta misma población [27]. La gravedad de la enfermedad se determina mediante el índice de actividad del NAFLD o NASH y el índice de fibrosis.

La obesidad representa un estado de inflamación constante de los depósitos de grasa periféricos, lo cual incrementa los niveles circulatorios de citocinas pro inflamatorias como el TNF- α , IL-6, IL-8, y disminuye las adipocinas anti inflamatorias como la adiponectina y la IL-10 [28, 29]. Los niveles bajos de adiponectina, favorecen la sensibilidad a la insu-

lina, incrementando el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina; por otro lado el TNF- α , desempeña un papel importante en el desarrollo de ésta y el posterior estado inflamatorio hepático. La obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, independiente del IMC están fuertemente relacionados con el NAFLD así como con la severidad y progresión a nivel histológico [28].

Se ha observado la presencia de NAFLD y NASH en individuos no obesos con IMC normal, esto con mayor prevalencia en mujeres que en hombres, asociado a los cambios en el equilibrio hormonal, por lo cual también se ha relacionado con la presencia de alteraciones tiroideas; estas observaciones sugieren, que otros factores como la distribución de la masa grasa, el estilo de vida y factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de NAFLD [28].

El índice cintura-cadera está relacionado con el desarrollo de NAFLD y el estado necro inflamatorio, aún en pacientes no obesos, sin embargo la circunferencia de cintura es un mejor predictor global de la presencia de grasa visceral que dicho índice [29]. La distribución de la grasa corporal es una razón por la cual los pacientes no obesos desarrollan NAFLD y tienen mayor prevalencia en personas con síndrome metabólico que en obesos. La grasa visceral comparada con la grasa subcutánea es un mejor predictor de esteatosis hepática y está asociada con la severidad del NAFLD independientemente de la presencia de resistencia a la insulina y esteatosis hepática.

El proceso de distribución normal de la masa grasa se altera por la presencia de factores ambientales y genéticos, como la presencia de obesidad y el desequilibrio de regulación corporal que esta implica, en cuanto a la implicación hepática de este proceso, se ha observado que la oxidación hepática de ácidos grasos, puede estar involucrada en el proceso de la regulación del peso corporal y la distribución de la masa grasa, principalmente asociado a la oxidación, metabolismo y transporte de lípidos [29]. Por lo tanto la presencia de obesidad, y el desequilibrio en la distribución de la masa grasa, independiente del IMC, condiciona el desarrollo de estados clínicos asociados directamente con la presencia de alteraciones hepáticas crónicas como lo son el NAFLD y el NASH (Figura 6).

La prevención de la obesidad y otros estados clínicos relacionados a la progresión del NAFLD es el factor principal para disminuir la prevalencia y progresión de hepatopatías crónicas; a pesar que desde la clínica los pacientes parecen asintomáticos, la intervención temprana de estos pacientes es fundamental para el tratamiento y prevención de estadios clínicos crónicos.

La dieta es un factor condicionante del desarrollo de obesidad y sus complicaciones incluyendo las hepáticas; el consumo excesivo de hidratos de carbono y el desequilibrio del consumo de grasa y proteínas son un causal importante para la presencia de NAFLD, tanto en individuos obesos como en aquellos con IMC normal [29].

Los pacientes con síndrome metabólico y NAFLD presentan mayor consumo de carbohidratos y menos consumo de grasa, el consumo crónico de carbohidratos causa resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, así como un incremento de la lipogénesis hepática lo cual contribuye al desarrollo de esteatosis. En modelos animales se ha sugerido que los niveles altos de colesterol tienen un papel importante en la regulación del metabolismo de ácidos grasos, reduciendo la concentración de ácidos grasos poliinsaturados, esta evidencia sugiere que las dietas altas en carbohidratos y colesterol, y bajas en ácidos grasos poliinsaturados contribuyen al desarrollo de síndrome metabólico y NAFLD, independiente de valores de IMC relacionados con la presencia de obesidad [28,29].

Las modificaciones en el estilo de vida que incluyen la dieta, la actividad física y la reducción de niveles de estrés, son fundamentales para evitar el desarrollo y progresión de alteraciones hepáticas crónicas como NAFLD y NASH.

CONCLUSIÓN

Las evidencias actuales apoyan una asociación directa entre la obesidad y diversas alteraciones gastrointestinales y hepatobiliares. Los diversos mecanismos fisiopatológicos descritos hasta hoy, han permitido un mejor entendimiento de los factores de riesgo y las condiciones que participan en el desarrollo de tales complicaciones. Sin embargo, es necesario un mayor entendimiento a nivel bioquímico y molecular de dichas alteraciones para así diseñar estrategias terapéuticas. No obstante la prevención de la obesidad y los estados clínicos implicados en este importante problema de salud pública, parece ser el factor medular para disminuir o prevenir el elevado número de pacientes con complicaciones asociadas a la obesidad en nuestro país y en el mundo.

LISTA DE ABREVIATURAS

Enfermedad por reflujo gastroesofágico, ERGE
Factor de necrosis tumoral alfa, TNF
Índice de masa corporal, IMC
Interleucina, IL
Intervalo de confianza, IC
Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD
Non-alcoholic steatohepatitis, NASH
Odds ratio, OR
Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, RTEEI
Riesgo relativo, RR

Tabla 1. Probabilidad de reportar síntomas gastrointestinales en pacientes con sobrepeso y obesidad

Síntomas	Categoría de índice de masa corporal			
	Sobrepeso		Obesidad	
	OR	95% IC	OR	95% IC
Síntomas Gastrointestinales altos				
Dolor abdominal	0.90	(0.66, 1.23)	1.29	(0.93, 1.78)
Plenitud	0.90	(0.55, 1.46)	0.89	(0.52, 1.53)
Retención alimentaria	1.37	(0.91, 2.07)	1.76	(1.15, 2.7)
Meteorismo	0.98	(0.73, 1.33)	1.07	(0.77, 1.48)
Regurgitación ácida	2.00	(1.39, 2.86)	3.39	(2.36, 4.87)
Pirosis	1.65	(1.16, 2.31)	3.11	(2.20, 4.87)
Náusea	0.70	(0.35, 1.40)	1.46	(0.77, 2.75)
Vómito	1.05	(0.59, 1.87)	1.70	(0.96, 3.02)
Disfagia	0.53	(0.30, 0.95)	0.66	(0.36, 1.18)
Gastrointestinales bajos				
Bloqueo anal	0.63	(0.41, 0.99)	0.74	(0.46, 1.17)
Diarrea	1.35	(0.97, 1.88)	1.64	(1.16, 2.32)
Constipación	0.72	(0.47, 1.11)	0.50	(0.30, 0.85)
Evacuaciones curas	0.99	(0.72, 1.37)	0.49	(0.33, 0.75)
Evacuaciones acuosas	1.09	(0.78, 1.53)	1.63	(1.15, 2.29)
Urgencia rectal	1.09	(0.77, 1.54)	1.46	(1.03, 2.09)
Incontinencia fecal	0.98	(0.66, 1.46)	1.36	(0.91, 2.04)

Figura 1. Trastornos gastrointestinales y obesidad. La enfermedad por hígado graso no alcohólico y la enfermedad por reflujo gastroesofágico son las complicaciones benignas que se presentan con mayor frecuencia en personas con obesidad. CUCI, colitis ulcerativa crónica idiopática.



Figura 2. Asociación entre el índice de masa corporal y el riesgo de presentar síntomas frecuentes de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se realizó un análisis multivariado, donde las razones de momios se obtuvieron a partir de una cohorte de 2306 mujeres que presentaron síntomas al menos una vez en un semana así como con 3904 mujeres que no presentaron síntomas. Las barras muestran los intervalos de confianza al 95 %. Modificado de referencia 5.

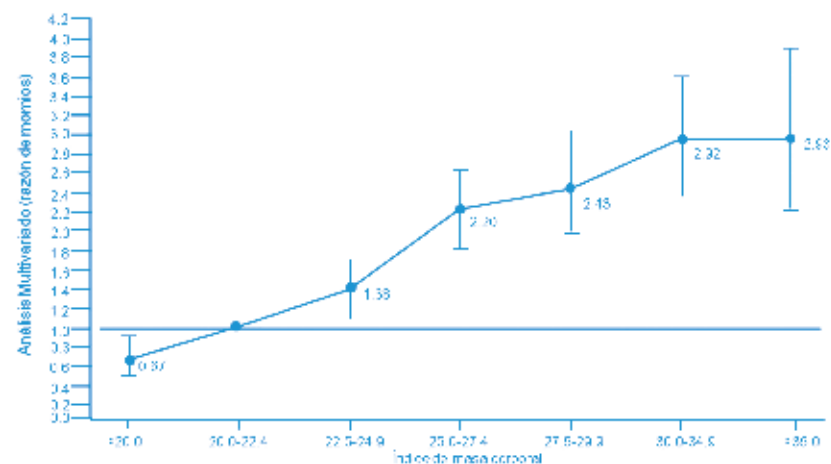


Figura 3. Prevalencia mundial de litiasis vesicular por sexo. Se observa una elevada prevalencia de litiasis vesicular en países como Chile, Suecia, Escocia y México; se observa también que en el género femenino es más prevalente la enfermedad.

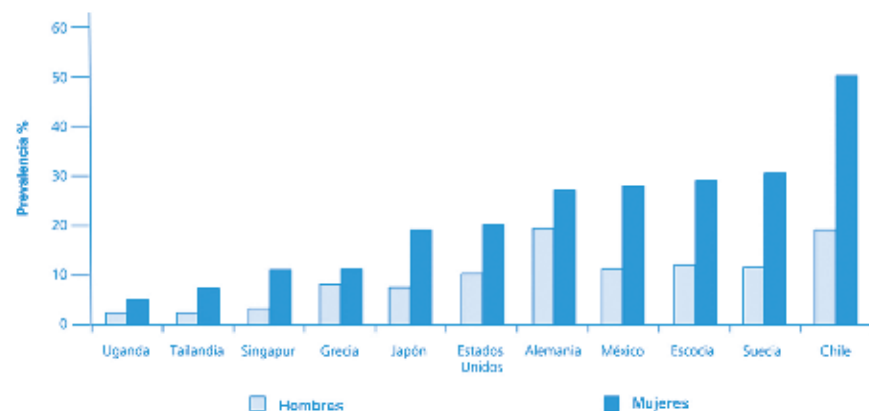


Figura 4. Prevalencia de litiasis vesicular en hombres y mujeres estandarizada con el índice de masa corporal y de acuerdo con la edad (en años) y grupo étnico. Se observa que en hombres, la prevalencia de litiasis estandarizada por edad aumentó ligeramente con el IMC en blancos no hispanos. En las mujeres, la prevalencia de litiasis aumentó con a la par IMC. Tomada de referencia 14.

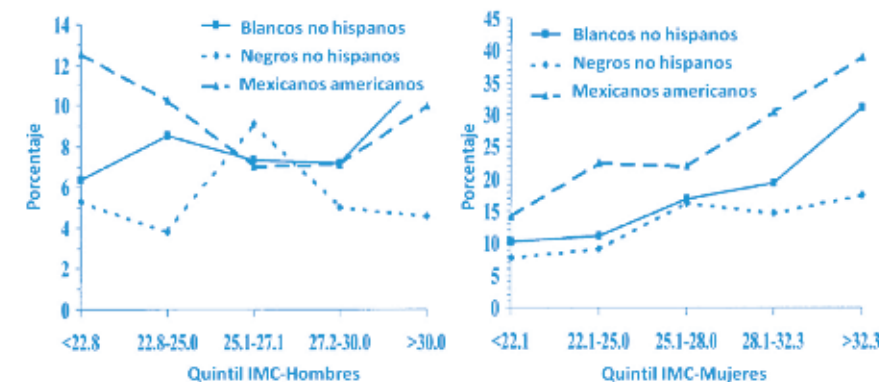
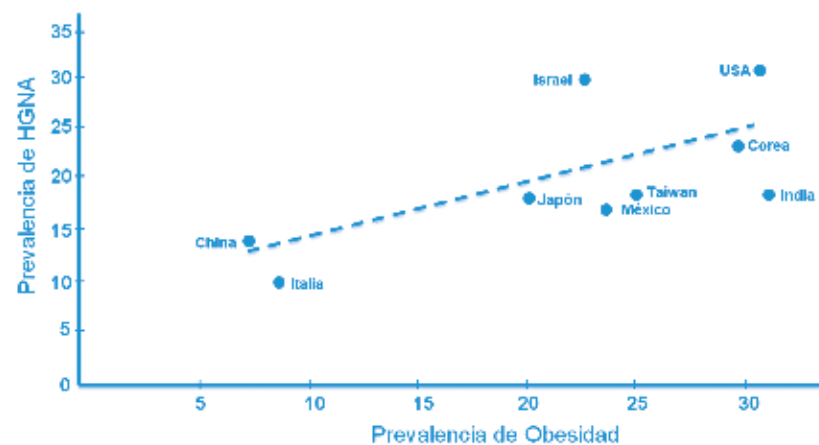


Figura 5. Incidencia estandarizada por IMC en cada 100, 000 personas/año y riesgo relativo con intervalo de confianza de 95% para colecistectomía en un estudio con enfermeras. La gráfica muestra la incidencia y riesgo relativo ajustado por IMC en mujeres que se les realizó colecistectomía. Conforme aumenta el IMC aumenta el riesgo relativo para ser sometida a colecistectomía en este grupo de mujeres.



Figura 6. Asociación de la obesidad y la enfermedad por hígado graso no alcohólico en algunos países. El desarrollo de hígado graso no alcohólico tiene una asociación directa con la presencia y aumento de obesidad en la mayoría países. Tomada y modificada de referencia 24.



Diagnóstico de HGNA por ultrasonido excepto en USA. Obesidad, IMC ≥ 30 excepto en países de Asia IMC ≥ 25 .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foxx-Orenstein AE., Gastrointestinal symptoms and diseases related to obesity: an overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39: 23-37.
2. Delgado-Aros S, Locke GR 3rd, Camilleri M, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, et al., Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1801-6.
3. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 1999; 106: 642-9.
4. Cremonini F, Camilleri M, Clark MM, Beebe TJ, Locke GR, Zinsmeister AR, et al., Associations among binge eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33: 342-53.
5. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2340-8.
6. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 199-211.
7. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2619-28.
8. Fass R. The pathophysiological mechanisms of GERD in the obese patient. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2300-6.
9. El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut.* 2007; 56: 749-55.
10. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2840-4.
11. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 2007; 132: 883-9.
12. De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, de Vries DR, Smout AJ, Siersema PD. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 1091-102.

13. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Gallbladder disease and obesity. *Gac Med Mex.* 2004; 140: S59-66.
14. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology.* 1999; 117: 632-9.
15. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, Sanchez-Lara K, Ponciano-Rodríguez G, Baptista H, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 1653-7.
16. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 652-8.
17. Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 4215-20.
18. Lee HK, Han HS, Min SK. The association between body mass index and the severity of cholecystitis. *Am J Surg.* 2009; 197: 455-8.
19. Dobbins C, Defontgalland D, Duthie G, Wattchow DA. The relationship of obesity to the complications of diverticular disease. *Colorectal Dis.* 2006; 8: 37-40.
20. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Giovannucci EL. Physical activity decreases diverticular complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1221-30.
21. Chan SS, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 575-82.
22. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23: 1136-43.
23. Suazo-Baráhona J, Carmona-Sánchez R, Robles-Díaz G, Milke-García P, Vargas-Vorácková F, Uscanga-Domínguez L, et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 1324-8.
24. Sadr-Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 133-9.
25. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008; 28: 339-50.
26. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007; 11: 1-16.
27. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1221-31.
28. Pagadala MR, McCullough AJ. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: not all about body mass index. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1859-61.
29. Yilmaz Y, Younossi ZM. Obesity-associated nonalcoholic Fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2014; 18: 19-31.

OBESIDAD Y CÁNCER GASTROINTESTINAL

Dr. Eucario León Rodríguez
Dra. Paola Merchán Alvear

INTRODUCCIÓN

La prevalencia creciente de sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m²) y de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) es un problema mayor de salud pública a nivel mundial. La OMS estima que alrededor del mundo hay 1,100 millones de individuos mayores de 15 años con sobrepeso, de los cuales 312 millones son obesos ^[1,2]

En varios estudios epidemiológicos la obesidad en los adultos de ambos sexos, se ha asociado con un incremento en el riesgo de ciertos tipos de cáncer ^[2,3,4] y con un incremento en la mortalidad de cáncer de colon, mama, endometrio, riñón, esófago, gástrico, páncreas, vesícula e hígado ^[5,6]. Se ha encontrado que en hombres un incremento de peso de 21kg después de haber alcanzado la edad adulta, confiere un riesgo 60% mayor de desarrollar cáncer colorectal que aquellos con un incremento de peso entre 1-5kg ^[7]. Un aumento de 5 puntos en el IMC incrementa el riesgo para 20 tipos de tumores (incluyendo colon, recto, esófago, estómago, renal, mama, endometrio, páncreas, hígado y vía biliar), ^[6,8,9]. Este riesgo de cáncer en pacientes obesos es diferente entre diferentes grupos étnicos, siendo más común entre los afroamericanos y menor en los hispanos ^[9].

Datos publicados en los últimos 25 años enfatizan que la obesidad es causa de alrededor del 20% de las muertes por cáncer en mujeres y 14% en hombres alrededor del mundo, siendo superado sólo por el tabaquismo como causa de tumores evitables ^[5,7].

También se ha observado un incremento del riesgo de muerte por cáncer de 52% para hombres y 88% para mujeres con obesidad mórbida (IMC 40 kg/m²) comparado con pacientes con peso normal (IMC <25 kg/m²), por lo que se estima que 90,000 muertes debidas a cáncer podrían prevenirse cada año en los Estados Unidos, si se consiguiera que la población mantuviera un peso adecuado ^[10].

Además del IMC, otras medidas antropométricas, como el índice cintura-cadera y la circunferencia de la cintura, que son indicadores de mayor adiposidad abdominal, están asociadas con un incremento en el riesgo y mortalidad por cáncer ^[7, 11]

Para añadir evidencia a esta relación causa-efecto, al igual que la suspensión del hábito tabáquico, una pérdida de peso de 10 kg después de la menopausia se ha relacionado con una reducción del 50% del riesgo de cáncer de mama ^[12]. Tal vez la mejor evidencia de que la pérdida de peso puede reducir el riesgo de cáncer proviene de estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, en quienes una pérdida significativa de peso en el rango de 14-27% se relacionó con una disminución del riesgo de muerte por cáncer ^[12].

MECANISMOS QUE RELACIONAN LA OBESIDAD CON EL CÁNCER

El tejido adiposo constituye un tejido endócrino activo y es considerado como un órgano metabólico con efectos sobre la fisiología de otros tejidos ^[11]. La inflamación crónica del tejido adiposo en los pacientes obesos juega un papel crítico en el desarrollo de insulino-resistencia, además de la liberación de sustancias activas como adipocinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), prostaglandina E2, Interleucina 2 (IL-2), IL-8, IL-10, adiponectina y factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1) ^[9,13] y la de hormonas esteroideas, incluyendo estrógenos, progesterona, andrógenos y esteroides suprarrenales ^[13,14], que a través de múltiples vías de señalización, especialmente la cascada de PI3k/Akt/mTOR, condiciona estímulos de proliferación y supervivencia celular ^[15,16].

1. Insulina y Factor de crecimiento similar a la insulina

La hipótesis más aceptada de la relación entre el cáncer y la obesidad es la pérdida de sensibilidad a la insulina. Un exceso de peso e incremento en la adiposidad están directamente correlacionadas con la adquisición de resistencia a la insulina, compensada por un aumento en la secreción de esta hormona por parte del páncreas, resultando en hiperinsulinemia. Los niveles elevados de insulina, y péptido C, favorecen el crecimiento de ciertos tumores con mayor agresividad, como el colorectal, páncreas, hígado, mama y endometrio ^[7,10,17].

La insulina por sí misma no induce mutaciones celulares somáticas, sin embargo su efecto anabólico y antiapoptótico a concentraciones supra-fisiológicas podría tener efectos carcinogénicos a través de la activación de vías de transducción intracelular, desencadenadas por el receptor de insulina (IR) y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), los cuales están altamente expresados en el tejido adiposo, muscular y renal, y se encuentra sobreexpresado en células neoplásicas mamarias y prostáticas, así como en la mayoría de las células hematopoyéticas, tanto normales como neoplásicas ^[7,18,19].

Los niveles de IGF están estrechamente regulados, un desbalance en su producción o función llevará a un crecimiento celular descontrolado y transformación maligna. Un incremento en el peso y la ingesta calórica se ha asociado con mayores niveles de IGF-1 circulante. Además la hiperinsulinemia prolongada reduce la producción de la proteína de unión a IGF

(IGFBP) 1 y 2, la cual normalmente se une a dicha molécula e inhibe su acción, con el resultante incremento de los niveles de IGF en forma libre y biológicamente activa que conlleva a cambios microambientales que favorecen el desarrollo tumoral ^[10,20].

Existe evidencia de que el eje de IGF está relacionado con un aumento en el riesgo de cáncer. Se ha visto que individuos con altos niveles circulantes de IGF-1 y niveles bajos de IGFBP-3 tiene un incremento en el riesgo tanto de adenomas como de cáncer colorectal ^[21,22]. En cáncer de mama la función y expresión de IGFR parece ser relevante en la progresión y desenlace de la enfermedad, relacionándose con un pobre pronóstico. Se ha visto que el aumento en sus niveles se correlaciona con resistencia a la radioterapia, aumento de la recurrencia tumoral y acortamiento del período libre de enfermedad ^[20,23,24]. También se ha investigado su asociación con otros tumores, encontrándose una asociación significativa entre melanoma uveal y altos niveles de IGFR, especialmente con metástasis hepáticas. En cáncer de pulmón tanto de células pequeñas como de célula no pequeña se han encontrado niveles más altos que en los controles sanos, con un aumento dos veces más en el riesgo de enfermedad metastásica vs localizada ^[20,24,25,26,27].

Tanto la insulina como IGF funcionan como ligandos del receptor de insulina (IR) y receptor del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFR), siendo ambos miembros de la familia de receptores de tirosinasa (TK) que están codificados por distintos genes y expresados en la superficie celular. Los genes que los codifican pertenecen a un sistema altamente conservado, que juega un papel crucial en la regulación del metabolismo, crecimiento y diferenciación celular como respuesta a la disponibilidad de nutrientes ^[28]. Una vez que estos receptores se unen con su ligando, se activan cascadas de señalización intracelular, principalmente la de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3k) –Akt y la de Ras-MAP-cinasa, para controlar el crecimiento y diferenciación celular; la desregulación o mutación de cualquiera de los componentes de esta vía lleva a oncogénesis a través de efectos mitogénicos, antiapoptóticos y proangiogénicos ^[29]. El proceso de señalización desencadenado por la activación de IGFR - IR aumenta la invasión tumoral a través de la redistribución de E-caderina y α - β cateninas en los puntos de unión del citoplasma dentro del sistema de adhesión molecular ^[30]. IGF-1 tiene efectos proangiogénicos e induce linfangiogénesis relacionada al tumor, también incrementa la secreción de factor inducido por hipoxia 1a (HIF-1a), que junto al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) llevan a neovascularización. También este factor condiciona una inhibición de p-53 lo que previene la apoptosis, favoreciendo diseminación metastásica ^[31].

2. Hormonas sexuales

El exceso de peso y la hiperinsulinemia crónica están asociados con cambios en los niveles plasmáticos totales y biodisponibles de esteroides sexuales en mujeres pre y postmenopáusicas. Además, éstos pueden incrementar la síntesis de andrógenos por las gónadas y glándulas suprarrenales. El exceso de peso también incrementa las concentraciones de estrógenos a través

de la conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo por la enzima aromatasa ^[25]. Tanto en hombres como en mujeres la disminución de los niveles de SHBG aumenta la fracción biodisponible de estradiol y en mujeres también condiciona un incremento de testosterona biodisponible. En hombres, por el contrario, la disminución de esta globulina lleva a una reducción de la producción total de testosterona testicular ^[11,32].

Estudios epidemiológicos han dado evidencia de que las alteraciones en los niveles circulantes de esteroides sexuales inducidos por la obesidad podrían explicar, en parte, la asociación observada entre el exceso de peso y el riesgo de ciertos tumores como mama (en mujeres postmenopáusicas), endometrio, ovario y próstata ^[11,33].

Con respecto al cáncer de mama, estudios prospectivos han demostrado un incremento de casi 2 veces en el riesgo a desarrollarlo en mujeres postmenopáusicas con producción exagerada de varios esteroides sexuales incluyendo dehidroepiandrosterona (DHEA), testosterona, estrona y estradiol total. El riesgo está inversamente relacionado con los niveles sanguíneos de SHBG y directamente relacionado con la biodisponibilidad de estradiol libre ^[34,35]. Se ha visto mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en aquellas pacientes que ganan peso durante su vida adulta, debido a que el peso ganado está dado casi enteramente por tejido adiposo, incrementando los niveles sanguíneos totales o biodisponibles del estradiol ^[11,33].

Con respecto al cáncer de endometrio, la obesidad también constituye un factor de riesgo. En mujeres premenopáusicas el riesgo aumenta en relación al sobrepeso y puede alcanzar un riesgo de hasta 20 veces en mujeres con un IMC >30, comparado con aquellas pacientes con IMC <20. En mujeres postmenopáusicas este riesgo aumenta alrededor de 3 veces con el sobrepeso y puede llegar a ser 5–10 veces mayor en mujeres obesas ^[33,36]. El desarrollo del cáncer de endometrio está relacionado por los efectos mitogénicos de los estrógenos, cuando estos son insuficientemente balanceados por la progesterona ^[11].

3. Tejido adiposo y producción de adipocinas

El tejido adiposo tiene actividad endocrina y metabólica, y en estados de obesidad existe una alteración de la secreción de hormonas como leptina y adiponectina, sustancias que han sido sujeto de estudio en el desarrollo del cáncer ^[7,37,38].

La leptina es una hormona producida por los adipocitos y se correlaciona positivamente con la reserva grasa y el estado nutricional. La secreción de leptina es estimulada por la insulina, glucocorticoides, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y estrógenos ^[39]. Bajo condiciones normales funciona como un sensor de energía para reducir el apetito; en el estado de obesidad hay una sobreproducción de esta adipocina. La leptina es una hormona pleiotrópica que tiene efectos mitogénicos sobre varios tipos celulares, incluyendo progenitores hematopoyéticos, células epiteliales normales y

con transformación maligna y células del endotelio vascular. Además tiene efectos antiapoptóticos y proangiogénicos por sí misma y por sinergia con el VEGF ^[4]. Los niveles elevados de esta adipocina pueden fomentar el desarrollo y progresión tumoral, lo que ha sido estudiado principalmente en cáncer de mama, donde se ha visto que la leptina incrementa los niveles de estrógenos al regular su señalización e intensificar la expresión de la aromatasa ^[37].

La adiponectina es la adipocina más abundante, es secretada principalmente por el tejido adiposo visceral y producida por adipocitos maduros ^[4]. Esta hormona está negativamente relacionada con el IMC y con la adiposidad visceral. Incrementa la sensibilidad a la insulina y sus niveles circulantes están inversamente relacionados con el riesgo de cáncer, describiéndose un papel protector al inactivar la vía de MAP-cinasa y estimular la apoptosis mediante la inducción de p53 y disminución de la expresión de Bcl-2. Además inhibe la angiogénesis a través de la inducción de apoptosis en las células del endotelio vascular y la inhibición de la migración celular ^[40].

4. Hipoxia relacionada a la obesidad

Los niveles de oxígeno son más bajos en el tejido adiposo de pacientes obesos comparados con pacientes con IMC normal, la hipoxia del tejido adiposo (ATH) es un factor clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina e inflamación crónica, aumentando la secreción de leptina y disminuyendo la secreción de adiponectina, por lo que la ATH podría contribuir al riesgo de cáncer ^[4,7].

5. Inflamación crónica

La obesidad está relacionada con el desarrollo de respuesta inflamatoria crónica atribuida al incremento de ácidos grasos, producción de adipocinas e influjo de células inmunes, como macrófagos, que producen mediadores inflamatorios. Este estado se caracteriza por una producción anormalmente alta de citocinas, incremento en la síntesis de reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva (PCR) y la activación de las vías de señalización proinflamatorias ^[4,39].

Se han planteado dos vías por las cuales la inflamación llevaría a la oncogénesis: la primera es una vía extrínseca mediada por la inflamación crónica (cáncer inducido por inflamación) y la otra es una vía intrínseca donde existen alteraciones genéticas sin que exista inflamación subyacente, originando respuesta inmune en el huésped llevando a un microambiente favorable para la proliferación de células inflamatorias (inflamación inducida por cáncer). Estas dos vías relacionan la inflamación con el cáncer por medio de la activación de genes como ras/raf, RelB, oncogenes nucleares, entre otros ^[27,41].

La inflamación crónica subclínica de bajo grado, asociada a la obesidad, parece ser importante en la iniciación y promoción del cáncer. Un posible mecanismo es a través de la activación del sistema del factor κ B nuclear (NF- κ B). Este es un factor de transcripción normalmente activado como respuesta a estímulos infecciosos (bacterianos y virales), factores de crecimiento y moléculas inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1. El NF- κ B

induce expresión génica que lleva a proliferación celular, angiogénesis y metástasis. ^[7,39].

6. Tejido adiposo y angiogénesis

Existe evidencia que apoya que la angiogénesis está incrementada en la obesidad, a medida que el tejido adiposo se expande, la vasculatura es insuficiente para oxigenar adecuadamente a los adipocitos y la hipoxia resultante inicia una respuesta inflamatoria que promueve la angiogénesis. Las células responden a la hipoxia a través del factor inducible por hipoxia - 1 (HIF-1), de manera similar a lo que ocurre durante la progresión tumoral ^[42].

En el tejido adiposo abundan las células endoteliales que secretan factores de crecimiento como VEGF que estimula a la angiogénesis. Una alteración en el balance entre factores pro y antiangiogénicos es típico de la obesidad, llevando a la expansión del lecho capilar de los depósitos grasos y posiblemente contribuyendo al aumento del riesgo de enfermedad metastásica en estos pacientes ^[43].

OBESIDAD Y CÁNCER GASTROINTESTINAL

La obesidad es un factor de riesgo reconocido para tumores gastrointestinales y hepatobiliares. Los tipos de cáncer en los que se ha reconocido esta asociación incluyen el colorectal, de esófago (adenocarcinoma), gástrico, de vesícula biliar, hepatocarcinoma y el de páncreas ^[44]. Se ha estimado que un exceso de peso corporal ocasionaría el 11% de casos de cáncer de colon y 39% de los adenocarcinomas de esófago ^[42,45]. En un estudio realizado en hombres, se encontró que aquellos con un IMC de 35-39 kg/m², comparados con sus contrapartes con peso normal, tenían un incremento de 1.5 veces de desarrollar tumores pancreáticos y 4.5 veces más riesgo de cáncer hepatocelular ^[46].

Los mecanismos más ampliamente aceptados para la asociación entre obesidad y cáncer gastrointestinal son la resistencia a la insulina y cambios en el eje de IGF-1, que se ha visto promueven el crecimiento de tumores gastrointestinales bajo condiciones experimentales, sin embargo la inflamación del tejido del tracto gastrodigestivo constituye un mecanismo alternativo ^[42,46].

1. Cáncer de esófago

Durante las últimas décadas se ha visto un incremento en la incidencia de adenocarcinoma esofágico en las sociedades occidentales, este aumento puede ser atribuido, en parte, a un incremento en la prevalencia de la obesidad. Existen datos consistentes sobre el aumento del riesgo de este tipo de cáncer con un incremento en el IMC ^[47].

El primer estudio de casos y controles ^[48] que reportó una posible asociación entre la obesidad y el cáncer de esófago fue publicado a mediados de los 1990s, estos hallazgos han sido reforzados en estudios realizados en Estados Unidos, Europa y Asia, los cuales han demostrado una fuerte

correlación entre el aumento del IMC y el riesgo de desarrollar este tumor ^[44]. Esta relación ha sido apoyada por un metaanálisis ^[49] que incluyó 2488 casos de adenocarcinoma de esófago, encontrando una razón de riesgo de 1.8 y 2.4 para hombres con sobrepeso y obesidad respectivamente, y de 1.5 y 2.1 para mujeres con sobrepeso y obesidad.

El exceso de peso predispone a la aparición de reflujo gastroesofágico y este sería un factor causal del incremento en el riesgo. El reflujo lleva a una inflamación crónica que desencadena cambios celulares con una secuencia metaplasia – displasia. Un precursor reconocido del adenocarcinoma esofágico es la metaplasia intestinal o esófago de Barret, cuya presencia incrementa el riesgo de desarrollar cáncer entre 30 – 40 veces ^[45]. El desarrollo de esófago de Barret es un mecanismo protector contra el daño ocasionado por el reflujo a la mucosa esofágica ya que las células columnares intestinales son más resistentes, y la exposición continua a esta agresión lleva a un incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias, prostaglandinas y especies reactivas de oxígeno, que activan varias vías de señalización para inducir proliferación celular y mutagénesis e inhibir la apoptosis, facilitando la transformación maligna ^[50].

Hay otros mecanismos moleculares que pueden contribuir al riesgo incrementado entre los individuos obesos, la vía de IGF y la alteración en las adipocinas leptina y adiponectina parecerían ser los principales involucrados, sin embargo los mecanismos específicos de esta asociación no han sido del todo aclaradas ^[51,52].

A medida que las tasas de obesidad sigan aumentando, lo cirujanos se verán obligados a llevar a cabo esofagectomías en pacientes con exceso de peso, por lo que se ha investigado la influencia del IMC sobre los resultados postoperatorios en estos pacientes, encontrándose un aumento en complicaciones menores (respiratorias y necesidad de transfusiones) pero sin diferencias en la mortalidad. De igual manera la tasa de resecciones R0 y los desenlaces oncológicos (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) no se ven comprometidos en los pacientes obesos ^[53,54,55].

2. Cáncer Gástrico

Existen datos conflictivos de la relación entre obesidad y cáncer gástrico, derivados de dos metaanálisis independientes. Uno de ellos reportó un hazard ratio (HR) de 1.2 para sobrepeso y obesidad comparado con un IMC normal, asociación que fue positiva sólo para hombres y en población no asiática. Una crítica a este meta-análisis es que el HR estimado en el estudio está dado por estudios con poblaciones considerablemente heterogéneas ^[56]. El segundo meta-análisis no encontró asociación entre el IMC creciente y el riesgo de cáncer gástrico ^[57].

Existen diferencias biológicas entre el cáncer de estómago del cardias y el no cardial, lo cual se reflejaría en la asociación con el exceso de peso corporal. Así, el cáncer gástrico en cardias está relacionado con la obesidad, mientras que los datos sobre esta relación en cáncer no cardial son limitados ^[44,45]. En

un metaanálisis publicado recientemente ^[58], que incluyó un total de 41791 pacientes de 24 estudios, se encontró una asociación positiva entre el riesgo de cáncer gástrico cardial y el exceso de peso corporal, con un riesgo relativo (RR) de 1.21 para sobrepeso y 1.82 para obesidad, pero no se encontró esta relación con el cáncer no cardial.

3. Cáncer colorectal

Existe evidencia biológica y epidemiológica que demuestra que las personas con un exceso de grasa corporal, calculada ya sea por IMC o por medidas de grasa visceral, tienen un incremento en el riesgo para desarrollar cáncer de colon y recto ^[59]. La obesidad abdominal, definida por la circunferencia de la cintura y el radio cadera-cintura, es un factor de riesgo igualmente importante para cáncer de colon en hombres y mujeres, mientras que el peso corporal y el IMC está asociado a cáncer de colon en hombres, pero no en mujeres ^[60]. Existe una relación entre la incidencia de cáncer de colon y la obesidad, con un RR de 1.24 – 1.59 en hombres obesos y de 1.09 – 1.22 en mujeres obesas, con un riesgo mayor para cáncer de colon que de recto ^[45].

La evidencia sugiere que la obesidad se asocia con el desarrollo de adenomas colorectales. Estudios de escrutinio han demostrado que los individuos obesos tienen un incremento en el riesgo para presentar adenomas avanzados (>1cm, con arquitectura vellosa y/o displasia de alto grado), encontrándose un OR de 2.1 para adenomas avanzados en pacientes con un IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$, comparado con aquellos con IMC normal ^[44]. Esto podría estar condicionado a la inflamación causada por el aumento en la adiposidad y al consumo de una dieta rica en grasas, que ocasiona aumento en la reparación tisular con acumulación de mutaciones celulares y formación de focos aberrantes en la mucosa, cambios que promoverían la progresión de lesiones precancerosas (como adenomas) a lesiones malignas ^[9].

Por otro lado, como se ha señalado previamente, el tejido adiposo se considera un órgano metabólico y endocrino que secreta factores de crecimiento, citocinas y adipocinas. El exceso de tejido adiposo contribuye a la aparición de inflamación crónica de bajo grado y a resistencia a la insulina, incrementando el riesgo de cáncer de colon ^[61]. El aumento del peso corporal también está asociado a mayores niveles de estrógenos, y se ha encontrado una asociación positiva entre niveles elevados de estradiol y riesgo de cáncer colorectal ^[60].

La asociación entre obesidad y mortalidad por cáncer colorectal es menos clara, encontrándose resultados inconsistentes. Al parece los pacientes obesos, pero no aquellos con sobrepeso, tienen un pronóstico significativamente peor que aquellos con peso normal. Se ha encontrado esta relación significativa en hombres, con un incremento del riesgo relativo de muerte en pacientes con obesidad mórbida en comparación con pacientes con un IMC normal ^[62].

De acuerdo con lo anterior, aproximadamente el 45% de los casos de cáncer colorectal podrían ser prevenidos. La dieta, junto con la actividad física juegan un papel clave en la modulación de este riesgo ^[63] y las intervenciones para modificar el IMC podrían reducir el riesgo de cáncer de colon ^[62].

4. Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es uno de los tumores más agresivos con alta mortalidad. La mayoría de los pacientes son diagnosticados con etapas avanzadas de la enfermedad y el 75% de ellos morirán dentro del primer año del diagnóstico, con una supervivencia estimada a 5 años del 6%^[62].

El World Cancer Research Fund Panel concluyó en el 2007 que existe una evidencia convincente de la relación de cáncer de páncreas y el aumento de la grasa corporal y probablemente con un incremento de la grasa abdominal^[64]. El IMC es un predictor significativo de riesgo para cáncer de páncreas, especialmente en mujeres, así se ha encontrado que la aparición de sobrepeso y obesidad entre los 20-49 años, está asociada con el diagnóstico de cáncer de páncreas a edad más temprana^[44,65]. Sin embargo, la relación entre obesidad y cáncer de páncreas no es lineal, pareciendo que el riesgo de desarrollar este tumor aumenta solamente cuando el IMC es $>30\text{kg/m}^2$, con un RR es de 1.07-1.19^[45].

Estudios que han valorado la asociación entre el IMC y la supervivencia de cáncer de páncreas en pacientes sometidos a resección quirúrgica han reportado resultados inconsistentes, encontrando disminución de la supervivencia en pacientes obesos^[64,66,67].

Se han planteado varias hipótesis para explicar esta asociación, las más aceptadas están en relación con los efectos inflamatorio y hormonal del tejido adiposo y la exposición a carcinógenos como resultado del aumento en el consumo de alimentos. Las vías específicas no han sido del todo aclaradas, sin embargo es improbable que un solo mecanismo condicione el riesgo incrementado de cáncer de páncreas en pacientes obesos^[20].

Como la obesidad es un factor modificable es posible que con un mejor entendimiento de esta relación se pueda disminuir la incidencia y mejorar el pronóstico al realizar intervenciones que mejoren el balance de energía y actúen específicamente en vías afectadas por el tejido adiposo^[64].

5. Hepatocarcinoma

El carcinoma hepatocelular (HCC) constituye aproximadamente el 90% de los tumores primarios del hígado. La evidencia sugiere que la obesidad y las complicaciones relacionadas a la misma, como la esteatosis hepática no alcohólica, juegan un papel significativo en el desarrollo del hepatocarcinoma en pacientes susceptibles. Datos epidemiológicos han demostrado un incremento paralelo en la prevalencia de obesidad y HCC, siendo 2 veces más probable que se desarrolle en individuos obesos que en aquellos con peso corporal normal^[11,9].

La obesidad se ha establecido como un factor de riesgo para HCC, con un RR de 1.9^[68] con diferencia en relación al sexo, con un RR de 2.4 en hombres y de 1.7 para mujeres, con un estimado de 28% y 27% de los casos

de HCC en hombres y mujeres respectivamente, atribuibles al exceso de peso corporal^[44]. El RR de muerte por hepatocarcinoma es de 1.68 veces mayor en mujeres y 4.52 en hombres con IMC $>35\text{kg/m}^2$, comparado con controles con IMC normal^[5]. El aumento de este riesgo puede estar en relación tanto con la aparición de esteatosis no alcohólica como por el potencial carcinogénico de la obesidad en sí misma^[9].

El mecanismo por el cual el exceso de peso corporal promueve la carcinogénesis hepática es un proceso multifactorial que no está totalmente entendido, se han planteado mecanismos indirectos (como reflujo gastroesofágico y cálculos biliares) que llevan a inflamación local, y mecanismos directos como consecuencia del aumento del tejido adiposo con inflamación crónica, resistencia a la insulina y activación de vías de señalización celular^[44].

La esteatosis no alcohólica, que está íntimamente relacionada a la obesidad, se considera como un estado predisponente al HCC. En esta entidad, debido a la resistencia a la insulina, existe secreción de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, estos llegan al hepatocito originando una disfunción hepática (lipotoxicidad) y muerte celular por apoptosis (lipoapoptosis), llevando a reparación celular, inflamación, regeneración y fibrosis, que tienen el potencial de degenerar en cirrosis y enfermedad hepática terminal. Tanto la fibrosis como la cirrosis están fuertemente relacionadas con el desarrollo de HCC, de hecho el 90% de casos de hepatocarcinoma se desarrollan en hígados cirróticos en los cuales el exceso de matriz extracelular provee una fuente de factores de crecimiento, promueve la angiogénesis e incrementa los hepatocitos con transformación preneoplásica^[9,69]. Este aumento de la incidencia en esteatohepatitis no alcohólica relacionada a la obesidad y el hecho de que los casos de HCC tengan mayor probabilidad de desarrollarse en hígados afectados por esta entidad, incluso en ausencia de cirrosis, tiene implicaciones clínicas importantes que podrían llegar a cambiar los paradigmas actuales en la vigilancia para cáncer en estos pacientes. El mejor entendimiento de las vías por las que la obesidad se relaciona a estas entidades podría permitir mejorar las estrategias de tratamiento^[9].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2006. World Health Organization. Fact Sheet No. 311. Obesity and Overweight. Geneva: WHO
- Gallagher E, LeRoith D. Insulin, Insulin Resistance, Obesity, and Cancer- Curr Diab Rep 2010 10:93-100
- International Agency for Research in Cancer. 2002. Weight Control and Physical Activity. IARC Handbook of Cancer Prevention, Vol. 6, ed. H Vainio, F Bianchini. Lyon: IARC Press
- Roberts D, Dive C, Renehan A. Biological Mechanisms Linking Obesity and Cancer Risk: New Perspectives. Annu. Rev. Med. 2010; 61:301-16
- Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. The New England Journal of Medicine. 2003; 348 (17): 1625-1638
- Sheng C, Li R, Yang P, Qu S, Cui S, Lu K. The correlation and relationship of obesity and cancer: a possible research perspective. Chinese-German J Clin Oncol. 2013; 12 (8): 393-398
- De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. Journal of Obesity 2013, Article ID 291546, 11 pages
- Renehan A, Soerjomataram I, Leitzmann M. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. European Journal Of Cancer. 2010; 46: 2581-2592
- Dannenberg A, Berger N. Obesity, Inflammation and Cancer. Springer Science-Business Media New York 2013
- Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological Evidence. Cancer Science 2010; 101 (5): 1073-1079
- Calle E, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nature Reviews Cancer. 2004; 4: 579-91
- Wolin K, Carson K, Colditz G. Obesity and Cancer. The Oncologist 2010; 15: 556-565
- Vucenik I, Stains P. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. Ann. N.Y. Acad. Sci 2012: 1271; 37-43
- Kaaks R, Lukanova A, Kurzer M. 2002. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 11: 1531- 1543.
- Harvey A, Lashinger L, Hursting S. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2011; 1229: 45-52
- Chen, J..Multiple signal pathways in obesity-associated cancer. Obes. Rev 2011. 12: 1063-1070.
- Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. Archives of Physiology and Biochemistry. 2009: 115 (2): 86-96
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al., The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. Archives of Physiology and Biochemistry 2008; 114 (1): 23-37.
- Jee S, Kim H, Lee J. Obesity, Insulin Resistance and Cancer Risk. Yonsei Medical Journal. 2005; 46 (4): 449-455
- George Fantus. Insulin Resistance and Cancer. Epidemiology, Cellular and Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Springer Science Business Media, LLC 2011
- Renehan A, Roberts D, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. Archives of Physiology and Biochemistry. 2008; 114(1): 71 - 83
- Giovannucci E. The Role of Insulin Resistance and Hyperinsulinemia in Cancer Causation. Curr. Med. Chem. Immun. Endoc. & Metab. Agents. 2005; 5: 53-60 53
- Peyrat J, Bonnetterre J. Type 1 IGF receptor in human breast diseases. Breast Cancer Res Treat 1992; 22: 59-67
- Railo M, von Smitten K, Pekonen F. The prognostic value of insulin-like growth factor-I in breast cancer patients. Results of a follow-up study on 126 patients. Eur J Cancer. 1994; 30A: 307-311
- Spitz M, Barnett M, Goodman G, Thornquist M, Wu X, Pollak M. Serum insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein levels and risk of lung cancer: a case-control study nested in the beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002; 11: 1413-1418
- Izycki T, Chyczewska E, Naumnik W, Talalaj J, Panek B, Ossolinska M. Serum levels of IGF-I and IGF-II in patients with lung cancer during chemotherapy. Exp Oncol. 2004; 26: 316-319
- Louie S, Roberts L, Nomura D. Mechanisms linking obesity and cancer. Biochimica et Biophysica Acta. 2013; 1831: 1499-1508
- Ullrich A, Gray A, Tam AW et al. Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. Embo J. 1986; 5: 2503-2512
- Avruch J. Insulin signal transduction through protein kinase cascades. Mol Cell Biochem 1998; 182:31-48
- Renehan A, Painter J, Atkin W, Potten C, Shalet S, O'Dwyer S. Br. J. Surg. 2001; 88: 107-113.
- Wu Y, Yakar S, Zhao L, Hennighausen L, LeRoith D. Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. Cancer Research. 2002; 62 (4): 1030-1035.
- Kokkris P, Pi-Sunyer F. Obesity and endocrine disease. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2003; 32: 895-914.
- Key T, Allen N, Verkasalo P, Banks E. Macronutrient Metabolism Group Symposium on 'Energy flux and cancer'. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. Proceedings of the Nutrition Society 2001, 60, 81-89
- Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J. Natl Cancer Inst 2002; 94: 606-616
- Zeleniuch-Jacquotte, A. et al. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: longterm results of a prospective study. Br. J. Cancer 2004; 90: 153-159
- Lukanova, A. et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. Int. J. Cancer 2204; 108: 425-432
- Hu X, Juneja S, Maihle N, Cleary M. Leptin - a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. Journal of the National Cancer Institute. 2002; 94 (22): 1704-1711
- Schaffler A, Scholmerich J, Buechler C. Mechanisms of disease: adipokines and breast cancer—endocrine and paracrine mechanisms that connect adiposity and breast cancer. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2007; 3: 345-54

39. Harvey A, Lashinger L, Hursting S. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Annals of the New York Academy of Science*. 2011; 229: 45–52
40. Dieudonne M, Bussiere M, Dos Santos E, Leneveu M, Giudicelli Y, Pecquery R, Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006; 345 (1): 271–279
41. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer related inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 436–444
42. John B, Irukulla S, Abulafi A, Kumar D, Mendall M. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1511–1523
43. Byrne G, Ghellal A, Iddon J, et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92: (16); 1329–1336
44. Kant P, Hull M. Excess body weight and obesity—the link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 8: 224–238
45. Donohoe C, Pidgeon G, Lysaght J, Reynolds J. Obesity and gastrointestinal cancer. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 628–642
46. Sheng C, Li R, Yang P, Qu S, Cui S, Lu K. The correlation and relationship of obesity and cancer: a possible research perspective. *Chinese-German J Clin Oncol*. 2013; 12 (8): 393–398
47. Pischon T, Nöthlings U, Boeing H. Symposium on ‘Diet and cancer’ Obesity and cancer. *Proceedings of the Nutrition Society* 2008; 67: 128–145
48. Brown L, Swanson C, Gridley G, Schoenberg J, Greenberg R Silverman D, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J. Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 104–109
49. Kubo A, Corley D. Body Mass Index and Adenocarcinomas of the Esophagus or Gastric Cardia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 872–878
50. Abdel-Latif M, Duggan S, Reynolds J, Kelleher D. Inflammation and esophageal carcinogenesis. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9 (4): 396–404
51. Jesper Lagergren. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 8: 340–347
52. Doyle S, Donohoe C, Finn S, Howard J, Lithander F, Reynolds J, et al. IGF-1 and Its Receptor in Esophageal Cancer: Association with Adenocarcinoma and Visceral Obesity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:196–204
53. Healy L, Ryan A, Gopinath B, Rowley S, Byrne P, Reynolds J. Impact of obesity on outcomes in the management of localized adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1284–91
54. Morgan M, Lewis W, Hopper A, et al. Prognostic significance of body mass indices for patients undergoing esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus*. 2007; 20: 29–35
55. Melis M, Weber J, McLoughlin J, Siegel E, Hoffs S, Shridhar R, et al. An Elevated Body Mass Index Does Not Reduce Survival After Esophagectomy for Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 824–831
56. Yang, P, Zhou Y, Chen B, Wan H, Jia G, Bai, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer*. 2009; 45: 2867–2873
57. Renehan A, Tyson M, Egger M, Heller R, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578
58. Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer: A Meta-analysis of a Population with More Than Ten Million from 24 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1395–1408.
59. Larsson S, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2007. 86(3): 556–65
60. Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T. Influence of Obesity and Related Metabolic Alterations on Colorectal Cancer Risk. *Curr Nutr Rep* 2013; 2:1–9
61. Zeng H, Lazarova D. Obesity-related colon cancer: Dietary factors and their mechanisms of anticancer action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012; 39: 161–167
62. Sinicrope F, Foster N, Yothers G, Benson A, Seitz J, Labianca R, et al. Body Mass Index at Diagnosis and Survival Among Colon Cancer Patients Enrolled in Clinical Trials of Adjuvant Chemotherapy. *Cancer* 2013; 119: 1528–36
63. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA* 2010; 60: 277–300.
64. Bracci P. Obesity and Pancreatic Cancer: Overview of Epidemiologic Evidence and Biologic Mechanisms. *Molecular Carcinogenesis* 2012; 51: 53–63
65. Arslan A, Helzlsouer K, Kooperberg C, Shu X, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita B, et al. Anthropometric Measures, Body Mass Index, and Pancreatic Cancer A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med*. 2010; 170(9): 791–802
66. McWilliams R, Matsumoto M, Burch P, Kim G, Halfdanarson T, Andrade M, Reid-Lombardo K, Bamlet W. Obesity Adversely Affects Survival in Pancreatic Cancer Patients. *Cancer* 2010;116:5054–62.
67. Li D, Morris J, Liu J, Hassan M, Day S, Bondy M, Abbruzzese J. BodyMass Index and Risk, Age of Onset and Survival in Patients With Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2009; 301(24): 2553–2562
68. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 2007; 97:1005–1008
69. Wree A, Kahraman A, Gerken G et al. Obesity affects the liver: the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion* 2010; 83:124–133

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA OBESIDAD

Dra. Paloma Almeda Valdés

De acuerdo con la Organización Mundial de Salud, la obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC), calculado como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la estatura en metros, mayor o igual a 30 kg/m². La obesidad recientemente ha sido catalogada como una enfermedad y es altamente prevalente a nivel mundial. En México se estima que 32.4% de la población adulta tiene obesidad y 71.3% sobrepeso u obesidad.¹

La obesidad contribuye al desarrollo de enfermedades y la pérdida de peso sostenida puede mejorar las patologías asociadas a la misma. Se ha demostrado que el reducir el peso corporal en 5% a 10% reduce la presencia de factores de riesgo cardiovascular, evita o retrasa el desarrollo de diabetes tipo 2 y mejora otros desenlaces asociados con la obesidad. La pérdida de peso después de cambios en el estilo de vida y de la cirugía bariátrica ha demostrado disminuir las consecuencias negativas asociadas con la obesidad, sin embargo, el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo es difícil.

La meta del tratamiento médico de la obesidad es mejorar la salud y la calidad de vida. Sin embargo, existen pocos fármacos para el tratamiento de la obesidad. Algunos desarrollados previamente como la sibutramina y el rimonabant fueron retirados del mercado por sus efectos adversos y otros recientemente desarrollados aún no están disponibles en México. La decisión de iniciar tratamiento farmacológico para la obesidad, además del IMC, debe realizarse considerando diversos factores. La obesidad es un padecimiento crónico y el tratamiento es prolongado. Otros factores a considerar incluyen las comorbilidades asociadas, los efectos adversos de los fármacos disponibles y su costo. El objetivo de este documento es hacer una revisión de los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la obesidad, su mecanismo de acción, efectividad y efectos adversos.

En el cuadro 1 se muestran los medicamentos actualmente aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad. Su uso está aprobado en adultos con IMC de al menos 30 kg/m² o de 27 kg/m² en presencia de una comorbilidad asociada a la obesidad, por ejemplo: hipertensión o diabetes tipo 2. En forma semejante la Norma Oficial Mexicana (NOM-174-SSA1-1998) para el manejo integral de la obesidad indica que los medicamentos para el tratamiento de la obesidad deberán ser utilizados cuando no exista una respuesta adecuada al tratamiento con dieta y ejercicio en pacientes con IMC \geq a 30 kg/m² o \geq a 27 kg/m² que tengan enfermedades concomitantes graves.

De acuerdo a su mecanismo de acción se pueden describir diferentes grupos de fármacos.

1. Activación noradrenérgica

Los fármacos noradrenérgicos fueron aprobados para el tratamiento de la obesidad antes de que existiera el requerimiento de estudios a largo plazo y con poder adecuado para evaluar desenlaces clínicos. No se pueden descartar efectos adversos cardiovasculares de este grupo debido ya que elevan la frecuencia cardíaca y presión arterial. Actúan centralmente reduciendo el apetito mediante la activación de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos. Incluyen a la fentermina, dietilpropion, fendimetrazina y benzfetamina y están aprobados para su uso a corto plazo (\leq 12 semanas) por el potencial de abuso y su efecto transitorio. Sus efectos secundarios incluyen inquietud, nerviosismo, insomnio, temblor, mareo, cefalea, náusea, vómito, boca seca, trastornos de la micción e impotencia. En relación al sistema cardiovascular su uso puede asociarse a taquicardia, palpitaciones, hipertensión y dolor precordial.

Hay pocos estudios controlados de monoterapia con fentermina por 6 meses o más. Un meta-análisis de 6 estudios de entre 2 y 24 semanas encontró que el tratamiento diario con 15 a 30 mg de fentermina causó pérdida de 3.6 kg superior al placebo con una pérdida total de 6.3 kg.² Un estudio controlado con placebo de 36 semanas incluyó 108 mujeres tratadas con 30 mg de fentermina diarios continuamente o en meses alternados. En las 64 mujeres que completaron el estudio, se demostró una pérdida de peso de 12.2 kg en el esquema continuo y 13.0 kg en el esquema intermitente comparado con una pérdida de 4.8 kg en el grupo que recibió placebo. Se reportaron insomnio, irritabilidad y ansiedad en igual frecuencia en los grupos de tratamiento continuo (24%) e intermitente (27%) pero mayor al grupo tratado con placebo (8%).³ El resto de los fármacos activadores del sistema noradrenérgico son menos frecuentemente prescritos y no están disponibles en México. En general se asocian a una pérdida de peso similar a otros fármacos noradrenérgicos.²

2. Inhibición de la lipasa gastrointestinal

El orlistat es un inhibidor de la lipasa que al tomarse 3 veces al día durante o hasta una hora después de alimentos ocasiona la excreción de cerca de 30% de la grasa ingerida. Está disponible en presentaciones de 60 y 120 mg. Está aprobado por la FDA para ser utilizado por adultos y adolescentes entre 12 y 16 años.

En un estudio a quienes se prescribió dieta hipocalórica con contenido de grasa de 30% de las calorías totales, la toma de 120 mg de orlistat 3 veces al día se asoció con una pérdida de peso promedio de 3.4 kg (3.1% del peso inicial) a 12 meses en comparación con placebo. Un 35% del grupo de orlistat perdieron alrededor de 5% de su peso inicial en comparación con 21% del grupo placebo. Un 28% y 17%, respectivamente perdieron al menos 10% del peso inicial. Los efectos secundarios gastrointestinales fueron 26% más frecuentes en el grupo de tratamiento con orlistat y este grupo tuvo que ser suplementado con vitaminas liposolubles (A, D y E) para mantener

niveles normales.⁴ En otro estudio en el cual se incluyeron individuos con diabetes tipo 2 a quienes se prescribió una dieta hipocalórica y orlistat 120 mg tres veces al día se demostró pérdida de 1.9% mayor del peso inicial en comparación con placebo y 49% perdieron más del 5% del peso inicial en comparación con 23% en el grupo placebo.⁵ En general en los estudios que evalúan 120 mg de orlistat tres veces al día, el porcentaje de participantes que alcanzan pérdida de peso $\geq 5\%$ a un año va de 35 a 73% y la proporción que pierden al menos 10% va de 14% a 41%.⁴ Esta pérdida de peso se ha asociado con mejoría de factores de riesgo cardiovascular incluyendo disminución en colesterol total, colesterol de baja densidad, glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, presión arterial sistólica y diastólica después de un año de tratamiento.^{4,5,6} En un estudio se evaluó la eficacia y tolerabilidad de orlistat en un período de dos años. En el segundo año de tratamiento los pacientes que continuaron el tratamiento con orlistat 120 mg tres veces al día ganaron menos peso que los pacientes que fueron cambiados a placebo. Los participantes que fueron cambiados de placebo a orlistat perdieron 0.9 kg durante el segundo año y los que fueron cambiados a placebo ganaron en promedio 2.5 kg. Los síntomas gastrointestinales fueron más prevalentes en el grupo de tratamiento activo.⁶ Los datos del estudio XENDOS que incluyó 3305 individuos tratados por hasta 4 años con orlistat 120 mg tres veces al día demostraron que el orlistat disminuyó el peso en el transcurso de 4 años 2.8 kg (-2.4% del peso inicial) más que el placebo. Adicionalmente el uso de orlistat disminuyó el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 de 9% en el grupo placebo a 6.2% en el grupo con orlistat. El apego a 4 años fue de 48% en el grupo de orlistat y 66% en el grupo de placebo.⁷ Debido a su mecanismo de acción el orlistat puede causar efectos adversos gastrointestinales significativos que pueden llevar a discontinuar el tratamiento. A pesar de ser un tratamiento aprobado para el tratamiento en forma indefinida, menos de 10% a los que se prescribe orlistat 120 mg lo toman por 1 año y menos de 2% por dos años.⁸

3. Activación del receptor de serotonina

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor de serotonina 2c (5HT_{2c}). La toma de 10 mg dos veces al día fue aprobada por la FDA en 2012 considerando dos estudios grandes, aleatorizados, controlados con placebo en pacientes sin diabetes (BLOOM y BLOSSOM)¹⁰ con 4004 pacientes y 45% de apego junto con un tercer estudio pequeño en adultos con diabetes tipo 2 (BLOOM-DM)¹¹ con 603 pacientes y 34% de apego. En estos estudios los participantes recibieron consejo nutricional y de actividad física. La lorcaserina disminuyó el peso 3.2 kg (3.2% del peso inicial) más que el placebo. Un mayor porcentaje de los tratados con lorcaserina perdieron al menos 5% de su peso (47% vs. 20% en el estudio BLOOM, 47% vs. 25% en el estudio BLOSSOM y 37% vs. 16% en el estudio BLOOM-DM) así como 10% (23% vs. 8% en el estudio BLOOM, 23% vs. 10% en el estudio BLOSSOM y 16% vs. 4% en el estudio BLOOM-DM). Se encontró además mayor disminución de la presión arterial, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos en el grupo que tomó lorcaserina y en los pacientes con diabetes la toma de lorcaserina mejoró las concentraciones de hemoglobina gluco-

silada.¹¹ Los efectos adversos presentados fueron cefalea, náusea, fatiga y mareo. A pesar de que no se ha encontrado mayor incidencia de valvulopatía o hipertensión, la FDA ha solicitado un estudio para evaluar los efectos cardiovasculares a largo plazo de la lorcaserina.¹² Se indica la suspensión de la lorcaserina si no se consigue una disminución de al menos 5% del peso inicial después de 12 semanas de tratamiento.

4. Combinaciones

La combinación de fentermina más topiramato de liberación prolongada fue recientemente aprobada para el tratamiento de obesidad. Se administra una vez al día en cuatro combinaciones fijas: 3.75 mg fentermina + 23 mg topiramato (dosis inicial), 7.5 mg fentermina + 46 mg topiramato (dosis recomendada), 11.25 mg fentermina + 69 mg topiramato (dosis de aumento) y 15 mg fentermina + 92 mg topiramato (dosis máxima). La dosis se incrementa en 14 días a 7.5 mg de fentermina + 46 mg de topiramato con incremento adicional a la dosis tope si la pérdida de peso no es adecuada. La aprobación de esta combinación fue en base a los resultados de dos estudios clínicos fase 3 (EQUIP y CONQUER). Los participantes recibieron recomendaciones sobre el estilo de vida y la dosis se incrementó progresivamente en cuatro semanas a la dosis asignada que se continuó durante 52 semanas. En el estudio EQUIP¹³ participaron 1267 adultos sin diabetes, con IMC de al menos 35. Fueron asignados a placebo, fentermina 3.75 mg + topiramato 23 mg (dosis inicial) o fentermina 15 mg + topiramato 92 mg (dosis máxima). Un 40% de los participantes abandonaron el estudio. Con la dosis máxima, la pérdida promedio del peso inicial a un año fue 10.9% vs 1.6%. La pérdida de peso de al menos 5% fue 67% vs. 17% y la pérdida de al menos 10% del peso inicial fue 47% vs. 7%. En el estudio CONQUER¹⁴ se incluyeron 2487 adultos con IMC de 27 a 45 con al menos dos comorbilidades asociadas a obesidad, se asignaron a placebo o fentermina + topiramato. Un 31% de los pacientes abandonaron el estudio. La pérdida de peso a un año fue 8.1 kg (7.8%) con la dosis recomendada y 10.2 kg (9.8%) con la dosis máxima vs. 1.4 (1.2%) con placebo. Un 62% de los que tomaron la dosis recomendada y 70% de los que tomaron la dosis máxima perdieron al menos 5% del peso inicial vs. 21% con placebo y 37% tomando la dosis recomendada y 48% tomando la dosis máxima perdieron al menos 10% del peso inicial vs. 7%. Algunos factores de riesgo cardiovascular mejoraron con el tratamiento. El estudio CONQUER se extendió (estudio SEQUEL)¹⁵ para tratar 78% de los participantes y continuar el tratamiento hasta 108 semanas. Un 84% completaron el segundo año de tratamiento con pérdida de peso sostenida de 9.3% con la dosis recomendada y 10.5% con la dosis máxima vs. 1.8%. Los cambios favorables en factores de riesgo cardiovascular se mantuvieron. Además, hubo menor progresión a diabetes tipo 2 en el grupo asignado a dosis máxima (0.9%) vs. placebo (3.7%). Existe el riesgo de labio-paladar hendido en la descendencia de mujeres que toman topiramato¹⁶ por lo que se recomienda que las mujeres con potencial de embarazo tengan una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento y que sea realizada mensualmente durante el tratamiento. Se ha documentado incremento de frecuencia cardíaca con la dosis máxima (56.1%) vs. placebo (42.1%)

de más de 10 latidos por minuto, lo cual ha generado preocupación sobre efectos potenciales cardiovasculares a largo plazo. La FDA solicitó un estudio para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo.¹⁷ No se recomienda en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular reciente o inestable y se sugiere monitorización regular de la frecuencia cardíaca en reposo. Se indica la suspensión de fentermina 7.5 mg + topiramato 46 mg si en 12 semanas no se consigue una disminución de al menos 3% y de al menos 5% del peso con la dosis máxima (15 mg fentermina y 92 mg topiramato).

5. Otros medicamentos utilizados para prevención o tratamiento de obesidad

Algunos medicamentos aprobados para otras patologías se asocian con pérdida de peso y han sido probados como tratamiento potencial para obesidad. La fluoxetina promueve pérdida de peso por hasta 6 meses pero no a largo plazo.¹⁸ El bupropion, inhibidor de la recaptura de epinefrina y dopamina, se probó como monoterapia por hasta un año. Un análisis conjunto de tres estudios de entre 6 y 12 meses de duración demostró pérdida de 2.8 kg en comparación con placebo en pacientes que recibieron 400 mg por día de bupropion, con pérdida de peso total de 4.4 kg.¹⁹ La metformina produce una pérdida sostenida de peso de 2% en comparación con placebo²⁰. Mejora la sensibilidad a la insulina y tiene un perfil seguro, sin embargo, la pérdida de peso es pequeña. La pramlintida es un análogo sintético de la amilina humana. Se administra por vía subcutánea a la hora de los alimentos junto con insulina a pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Un meta-análisis de 8 estudios en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes obesos sin diabetes encontró una pérdida adicional de 2.2 kg en comparación con placebo.²¹

FÁRMACOS EN DESARROLLO

La combinación de naltrexona de liberación prolongada 32 mg + bupropion de liberación prolongada 360 mg fue sometida para aprobación como tratamiento para obesidad en 2010 y hay estudios en progreso para evaluar sus efectos cardiovasculares. Los estudios han demostrado una pérdida de 4 a 5 kg adicionales al placebo a un año y pérdida de 5% del peso inicial en 48% a 66% en comparación con 16% a 42% en aquellos tratados con placebo. Así como 25% a 42% con pérdida de 10% del peso inicial en comparación con 6% a 20% de los tratados con placebo.^{22 23}

Los agonistas del receptor del péptido parecido a glucagón (GLP-1) están aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y disminuyen de peso. Un meta-análisis encontró una reducción de 3% en el peso en aproximadamente 6 a 12 meses en comparación con placebo²⁴ y los estudios en individuos obesos sin diabetes han demostrado una pérdida de 3.5 a 5.8 kg en 6 a 12 meses.²⁵ Tanto liraglutida como exenatida están en estudios clínicos para tratamiento de obesidad. Ha surgido la preocupación de un riesgo incrementado de pancreatitis y cáncer de páncreas asociado al uso de estos fármacos aunque no se ha demostrado causalidad.²⁶

CONSIDERACIONES

La obesidad es un problema de salud pública debido a su prevalencia y patologías asociadas. Los fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad a largo plazo resultan en pérdida promedio de 1% a 5% y esto está influenciado por diversos factores incluyendo la población seleccionada y los cambios en el estilo de vida. Sin embargo, entre un 30% y 60% de los individuos tratados con fármacos no alcanzan esta reducción y en estos casos es conveniente replantear la estrategia de tratamiento. Existen barreras para llevar a cabo de forma adecuada el tratamiento médico para la obesidad incluyendo disponibilidad, costos, seguridad (especialmente cardiovascular) y eficacia limitada.

Cuadro 1
Fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad

Fármaco Dosis diaria	Mecanismo de acción	Disminución de peso a 1 año comparado con placebo	Efectos adversos
TRATAMIENTO A CORTO PLAZO			
Fentermina 15-37.5 mg IFA AXCION® IFA REDUCCING® TERFAVEX®	Nonadrenérgico, causa supresión de apetito	-	Insomnio, elevación de frecuencia cardiaca, boca seca, alteraciones del gusto, mareo, temblor, cefalea, diarrea, constipación, vómito, alteraciones gastrointestinales, ansiedad, agitación
Dietilpropion* 35-75 mg	Nonadrenérgico, causa supresión de apetito	-	Igual que fentermina
Fendimetrazina* 17.5-70 mg o 105 liberación prolongada	Nonadrenérgico, causa supresión de apetito	-	Igual que fentermina
Benzfetamina* 25-50 mg DIDREX®	Nonadrenérgico, causa supresión de apetito	-	Igual que fentermina
TRATAMIENTO A LARGO PLAZO			
Orlistat: 60 mg o 120 mg AMSAFAST® L INDEZA® LYSTHIN® REDUSTAT® VFENTU® XENICAL®	Inhibidor de lipasa, causa excreción de 30% de los triglicéridos ingridos en las heces	60 mg -2.5 kg (-1.3 a -3.5) 120 mg -3.4 (-2.2 a -3.6)	Manchado fecal, flatulencia con descarga, urgencia fecal, evacuaciones grasas, aumento de defecación, incontinencia fecal
Lorcaserina* BELVQ® 10 mg	Agonista selectivo serotoninérgico 5-HT _{2C} , causa supresión de apetito	3.2 kg (-2.7 a 3.8)	Cefalea, mareo, fatiga, náusea, boca seca, ins, constipación, hipoglucemia en pacientes con diabetes
Fentermina + topiramato de liberación prolongada* QSYMIA® 3.75 mg/23 mg por dos semanas e incremento a 7.5/46 mg, escalando a dos a máxima de 15 mg/92 mg	Activador noradrenérgico + activador del receptor GABA, inhibidor de receptor de glutamato kainina/AMTA, causa supresión del apetito	7.5 mg/46 mg -6.7 kg (-5.9 a -7.5) 15 mg/92 mg -8.9 kg (-8.3 a -9.4)	Parestesias, mareo, alteraciones del gusto, insomnio, constipación, boca seca, elevación de frecuencia cardíaca, cambios en memoria o cognitivos

*No disponible en México

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, et al. Prevalence of obesity and metabolic syndrome components in Mexican adults without type 2 diabetes or hypertension. *Salud Publica Mex* 2012;54:7-12.
- 2Haddock CK, Poston WS, Dill PL, et al. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:262-73.
- Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, et al. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968;1:352-4.
- Finer N, James WP, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:306-13.
- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
- Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet* 1998;352:167-72.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- Padwal R, Kezouh A, Levine M, et al. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1567-70.
- Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
- Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-77.
- O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-36.
- Colman E, Golden J, Roberts M, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012;367:1577-9.
- Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:330-42.
- Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.
- Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUENCE): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.
- Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:405 e1-7.

17. Davidson MH, Tonstad S, Oparil S, et al. Changes in cardiovascular risk associated with phentermine and topiramate extended-release in participants with comorbidities and a body mass index ≥ 27 kg/m². *Am J Cardiol* 2013;111:1131-8.
18. Goldstein DJ, Rampey AH, Jr., Enas GG, et al. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:129-35.
19. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.
20. Diabetes Prevention Program Research G. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012;35:731-7.
21. Singh-Franco D, Perez A, Harrington C. The effect of pramlintide acetate on glycemic control and weight in patients with type 2 diabetes mellitus and in obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:169-80.
22. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
23. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:935-43.
24. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:672658.
25. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:843-54.
26. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, et al. The safety of incretin-based therapies—review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2027-31.

CIRUGÍA BARIÁTRICA: INDICACIONES, EFICACIA Y COMPLICACIONES

Dr. Eduardo del Villar
Dr. Miguel F. Herrera

OBESIDAD

La obesidad es un problema mayor de salud pública en el mundo, y México no está exento de este problema. De acuerdo con la Organización Mundial de Salud, México se sitúa dentro de los primeros lugares de obesidad tanto en América como en el mundo con una prevalencia de 32.8% en obesidad en personas de más de 20 años. La Encuesta Nacional de Salud 2012, demostró una prevalencia de obesidad en adultos de 35.2%. La prevalencia de obesidad en adolescentes y niños es de 21.6% y 19.9% respectivamente[1].

La obesidad es responsable del 44% de los casos de diabetes, de 23% de los casos de enfermedad vascular isquémica del corazón y de entre 7% y 41% de ciertos tipos de cáncer; asimismo, se ha asociado a un riesgo elevado de muerte [2, 3].

CIRUGÍA BARIÁTRICA

Los procedimientos de Cirugía Bariátrica están indicados para los pacientes con obesidad grado III e incluso grado II si se asocia a enfermedades comórbidas significativas. Para este tipo de pacientes, la Cirugía Bariátrica ha demostrado ser el tratamiento más exitoso y durable [4]

La cirugía bariátrica es un área relativamente joven, pues se ha practicado durante los últimos 60 años. No obstante, los procedimientos que se han empleado son diversos, algunos de ellos se han modificado con el paso del tiempo y algunos otros han llegando incluso a desaparecer.

INDICACIONES

De acuerdo a las guías para el tratamiento del Paciente Bariátrico propuestas por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC), la Sociedad de Obesidad (TOS) y la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (ASMBS) publicadas en 2013 [4], la cirugía se debe ofrecer a:

- a. Pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) igual o mayor a 40 kg/m² sin problemas médicos que representen un alto riesgo quirúrgico, y

- b. Pacientes con un IMC igual o mayor a 35 kg/m² con una o más comorbilidades relacionadas a la obesidad, las cuales incluyen: diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, apnea obstructiva del sueño (SAOS), síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH), síndrome Pick-wick (combinación de SAOS y SOH), hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica, pseudotumor cerebri, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), asma, insuficiencia venosa de miembros inferiores, incontinencia urinaria severa, artritis debilitante, y pobre calidad de vida

De acuerdo con las mismas guías también se puede ofrecer cirugía a los pacientes con obesidad grado I (IMC 30-34.9 kg/m²) que cursen con diabetes o síndrome metabólico, aunque los resultados sobre la eficacia de la cirugía en este grupo de pacientes aun no sean claros y no recomiendan cirugía bariátrica para el control glicémico, de lípidos o del riesgo cardiovascular en pacientes no obesos.

A pesar de que el peso, a través del IMC, continúa siendo el principal indicador para sustentar la indicación quirúrgica, está en debate su precisión y eficacia. Se sabe que el problema de éstos pacientes no es solo la magnitud del peso, sino que el porcentaje de grasa y su distribución anatómica son factores determinantes de los problemas metabólicos que un paciente obeso puede experimentar y de su riesgo cardiovascular [5,6].

El Sistema Edmonton para la Clasificación de la Obesidad (EOSS), clasifica a los pacientes con obesidad en 5 categorías de acuerdo a su riesgo de salud y morbilidad. [7] Este sistema ha demostrado evaluar en forma apropiada el riesgo de muerte tanto en general, como por enfermedad cardiovascular, así como el beneficio metabólico potencial de la cirugía en ciertas categorías [8,9].

PROCEDIMIENTOS

De acuerdo a las guías para el manejo del Paciente Bariátrico de la AACE/TOS/ASMBS [5], se consideran como procedimientos bariátricos aceptados: la Banda Gástrica Ajustable (BGA), la Manga gástrica (MG), la Derivación Bilio Pancreática con o sin cruce (switch) duodenal (DBP) y la Derivación Gastro-yeyunal en Y de Roux (DGY), también conocida como Bypass Gástrico por su nombre en inglés.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los 3 mecanismos básicos que persiguen procedimientos empleados en Cirugía Bariátrica son la restricción del volumen de ingesta alimenticia, la malabsorción de nutrientes y la modificación de señales nerviosas u hormonales que permitan reducir el apetito o aumentar la saciedad. La tabla 1 muestra los mecanismos de acción predominantes de las principales intervenciones.

El fenómeno restrictivo que ocasiona la reducción del tamaño del estómago y la malabsorción que ocurre como consecuencia de puentear un segmento de intestino, son efectos mecánicos reconocidos desde hace mucho tiempo, sin embargo, diversos estudios han demostrado que las modificaciones anatómicas que conllevan los diversos procedimientos, tienen un impacto importante sobre las hormonas gastrointestinales [10,11]. Y así, por ejemplo la exclusión o resección del cuerpo y el fondo del estómago se ha demostrado que reduce los niveles de Ghrelina y con ello el apetito [12]; la llegada rápida de la comida a las asas distales del íleon produce elevación del péptido YY con la consecuente estimulación de la saciedad [13], y los procedimientos que derivan el paso de la comida por las asas proximales del yeyuno, producen elevación de GLP-1 en sangre, lo cual favorece el metabolismo de la glucosa [13,14].

En general se considera que los procedimientos técnicamente más sencillos como la BGA, tienen menor índice de complicaciones y menor efecto tanto en la pérdida de peso como en el control de las comorbilidades, esta relación se invierte cuando el procedimiento se vuelve más complejo, como es el caso de DBP que condiciona una mayor pérdida de peso y un mejor control de comorbilidades, a expensas de mayor riesgo de complicaciones.

Múltiples autores han considerado a la DGY como el “estándar de oro”, sin embargo en los últimos años se ha observado aumento en el número de Mangas gástricas que se realizan alrededor del mundo, probablemente debido a sus buenos resultados y simplicidad técnica [15]. En cuanto al abordaje óptimo para la cirugía bariátrica, la superioridad de la cirugía laparoscópica ha sido demostrado de manera consistente [16]

EFICACIA DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Pérdida de Peso. La pérdida sostenida de más de 50% del exceso de peso, se ha considerado como éxito en el tratamiento de la obesidad mórbida [17-19]. Así mismo se ha considerado que una ganancia ponderal tardía, superior a 25% puede catalogarse como fracaso [20]

De acuerdo a la revisión sistemática de Buchwald y cols. [21], el promedio de exceso de peso perdido a 2 años en los procedimientos bariátricos en conjunto fue de 61.2% (58.1%- 64.4%); el correspondiente a la BGA fue de 47.5% (40.7%-54.2%) el de la DGY de 61.6% (56.7%-66.5%) el de la Gastroplastía vertical con banda (GVB) de 68.2% (61.5%-74.8%) y el de la DBP de 70.1% (66.3%-73.9%). La pérdida del exceso de peso con la MG en otros estudios fluctúa entre 52 y 61% [22]. La cirugía bariátrica ha demostrado superioridad al tratamiento médico también a largo plazo. El estudio Sueco de la Obesidad (SOS) demostró que la pérdida significativa de peso persiste hasta por 20 años [23].

Resolución de Comorbilidades. En una evaluación a 10 años del mismo estudio Sueco se demostró que la mortalidad general disminuyó 23.7% y la ajustada a género y factores de riesgo, 30.7%, en relación al grupo control ($P=0.01$) [24].

En la tabla 2 se observa el comportamiento de las comorbilidades posterior a diferentes tipos de cirugía bariátrica, según los datos publicados por Buchwald y cols en su revisión sistemática. [21].

En lo que se refiere a la MG, el primer informe de la Red de Centros de Cirugía Bariátrica del Colegio Americano de Cirujanos, encontró que es tan efectiva como la DGY para la resolución del SAOS y la hipertensión arterial pero que sus resultados son inferiores en la resolución de hiperlipidemia, diabetes y reflujo gastroesofágico [25]. Sin embargo, Vidal y cols. en un estudio comparativo no encontraron diferencias significativas en el índice de remisión de la Diabetes (84%) o del Síndrome Metabólico (62 vs 67%) entre los pacientes tratados mediante MG o DGY [26], lo cual coincide con el resultado preliminar del estudio multicéntrico Suizo (SM-BOSS) en el que se encontró que la MG es tan efectiva como la DGY tanto para la pérdida de peso como para el control de las comorbilidades, a excepción del Reflujo Gastroesofágico que fue mejor controlado con la DGY [27].

Tomando en cuenta el efecto positivo que la cirugía bariátrica tiene sobre las comorbilidades metabólicas de la obesidad, se prefiere llamarle Cirugía Metabólica. Sin duda su mayor impacto de la cirugía ha sido en la remisión de la Diabetes [28]. En un ensayo clínico aleatorizado dirigido por Schauer y cols. [29] en el que se compararon 2 grupos de pacientes diabéticos descontrolados, que fueron tratados con cirugía bariátrica (MG y DGY) o con tratamiento médico, se encontró en la evaluación a un año, que tanto los niveles de glucemia como los de hemoglobina glucosilada fueron significativamente mejores en el grupo tratado con cirugía, concluyendo que la cirugía bariátrica ofrece un mejor control de la diabetes en pacientes obesos. Adicionalmente se ha demostrado que el control glicémico tiene un efecto benéfico en el retraso en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes, específicamente nefropatía and retinopatía. [30].

En pacientes con diabetes mellitus tipo II y nefropatía secundaria (expresada con microalbuminuria 30–300 mg/g o macroalbuminuria >300 mg/g), Henegham y cols. encontraron resolución de la nefropatía en 58.3%, 5 años después de cirugía bariátrica. Adicionalmente la aparición de nefropatía diabética en el grupo que inicialmente no la presentaba fue de 25%, cifra menor al 40% encontrado en la literatura [31].

La cirugía Bariátrica no sólo ha demostrado eficiencia en el control de la glicemia en pacientes Diabéticos, sino también se le atribuye un factor protector para el desarrollo de la misma. La incidencia calculada de Diabetes posterior a Cirugía Bariátrica en el estudio de Carlsson y cols. fue de 6.8 por 1000 personas, en franco contraste con 28.4 por 1000 en personas obesas no operadas [32].

COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

Las complicaciones en Cirugía Bariátrica se pueden clasificar en dos formas: generales o específicas y en tempranas o tardías. Las generales son las que dependen del acto anestésico quirúrgico, independientemente del tipo de cirugía. Las complicaciones específicas, por el otro lado están directamente relacionadas con el tipo de procedimiento. Y así por ejemplo dentro de las complicaciones generales que se presentan en forma temprana, encontramos las atelectasias pulmonares, la trombosis venosa profunda, la tromboembolia pulmonar, la infección de herida quirúrgica y el desequilibrio hídroelectrolítico, mientras que dentro de las específicas de las intervenciones que incluyen sección y/o anastomosis del estómago y/o el intestino, están la fuga y el sangrado ya sea en las anastomosis o en las líneas de grapas.

Dentro de las complicaciones tardías, la infección del puerto, la erosión y el desplazamiento de la banda son complicaciones específicas de los pacientes a los que se les coloca una BGA; la estenosis y la dilatación de la luz gástrica son complicaciones de la MG [22], y la estenosis o dilatación de la anastomosis, la formación de hernias internas y el desarrollo de anemia por deficiencia de hierro o vitamina B12 así como la deficiencia de micronutrientes, son complicaciones tardías específicas de la DGY y de la DBP. En la tabla 3 se enumeran las complicaciones encontradas y su incidencia, tal y como se informan en el análisis de la base de datos colectada prospectivamente por la Red del Centro de Cirugía Bariátrica del Colegio Americano de Cirujanos en Estados Unidos (ASC-NSCN) [30].

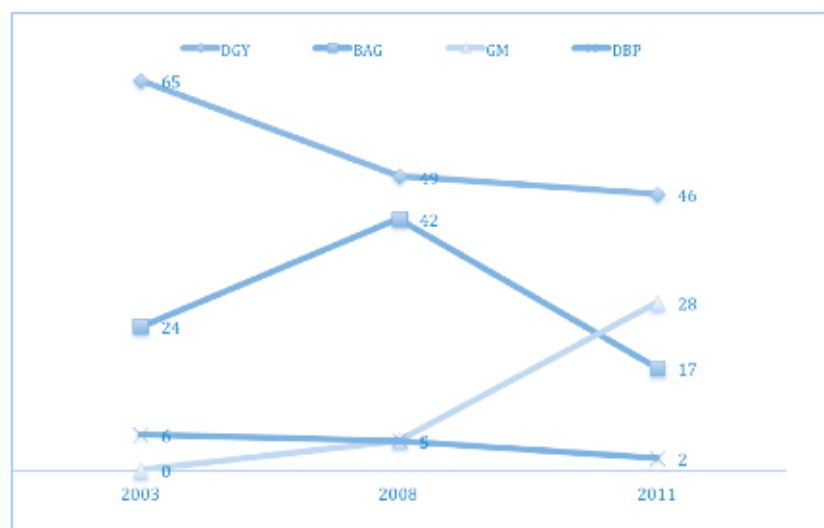
A pesar de que algunas de las complicaciones de la Cirugía Bariátrica son potencialmente catastróficas, la mortalidad operatoria informada es relativamente baja. Se informa de 0.1% en la BGA, 0.1% en la GVB, 0.5% en la DGY y 1,1% en la DBP [21]

En el análisis la base de datos longitudinal de los resultados de Cirugía Bariátrica, (BOLD) DeMaria y cols. encontraron una mortalidad de 0.14%, y una frecuencia variable de complicaciones en cada procedimiento quirúrgico: BGA 6.3%, GM 17.7%, DGY YR 24% y DBP 51%. [34] En otro estudio que incluyó el análisis de los resultados de 321,464 pacientes intervenidos quirúrgicamente en hospitales de los Estados Unidos entre 2004 y 2009, se encontró una tasa de complicaciones globales de 8% de las cuales 3.6% fueron catalogadas como graves, requiriéndose reintervención quirúrgica en 1.1%. [35]

CONCLUSIÓN

La cirugía bariátrica ha demostrado un impacto significativo en la pérdida de peso, el control de comorbilidades y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con obesidad extrema. Los resultados y complicaciones varían de acuerdo con el procedimiento realizado.

**Figura 1. Tendencia de la Cirugía Bariátrica en el Mundo (porcentaje).
Tomado de [15. Buchwald 2011]**



**Tabla 1
Mecanismo de Acción presente por procedimiento.**

Procedimiento/Mecanismo	Restricción	Malabsorción	Factor Hormonal
BGA (banda)	✓	✗	✗
GM (manga)	✓	✗	✓
DGY (bypass)	✓	✓	✓
DBP	✓*	✓	✓

* En la DBP, si se trata de un procedimiento de Scopinaro la restricción es poca, a diferencia de un Switch duodenal donde se preserva el píloro y hay menos volumen en el estómago remanente

**Tabla 1
Resolución de comorbilidades por procedimiento en porcentaje [21].**

Comorbilidad/Procedimiento	BGA	DGYR	DBP
Diabetes	38	84	98
Hiperlipidemia	71	94	100
Hipercolesterolemia	78	94	100
Hipertrigliceridemia	77	94	100
Hipertensión	43	75	81
SAOS	95	87	95

**Tabla 3
Complicaciones y su frecuencia por procedimiento.**

Procedimientos	DGY Lap / Abierto	MG	BGA
Complicaciones Generales			
Trombosis Venosa Profunda	0.14% / 0.3%	0.11%	0.03%
Tromboembolia pulmonar	0.12% / 0.1%	0.32%	0.02%
Infección de la(s) Herida(s)			
Superficial	1.51% / 4.05%	0.74%	0.57%
Profunda	0.25% / 2.33%	0.21%	0.6%
Dehiscencia de la herida	0.19% / 3.95%	0	0.07%
Falla Renal Aguda	0.15% / 0.61%	0	0.04%
Pneumonía	0.4% / 1.32%	0.32%	0.05%
Hernia incisional	0.1% / 0.1%	0	0.02
Sepsis	0.48% / 1.32%	1.06%	0.06
Complicaciones Específicas			
Fuga Anastomótica	0.78% / 1.52%	0.74%	0
Fuga de la línea de Grapero		1.06%*	
Estenosis con obstrucción	1.42% / 0.3%	0.42%	0.13
Sangrado	1.11% / 1.11%	0.64%	0.05%
Reflujo o Disfagia		12 ± 8.97%*	
Conversión	1.43% / na†	1.05 ± 1.85%*	0.25%†
Perforación Gastrointestinal	0.12% / 0.1%	0	0.05%
Sepsis Abdominal	0.21% / 0.2%	0.11%	0.02%
Desequilibrio nutricional o hidroelectrolítico	1.52% / 2.13%	1.91	0.37%
Obstrucción intestinal	0.95% / 0.3%	0	0.03
Úlcera marginal de la anastomosis	0.47% / 0.4%	0	0
Distensión Gástrica	0.06% / 0	0	0.02
Fistula Gastrogástrica	0	0.11	0
Litiasis de vesícula o vía biliar	0.13% / 0.1%	0	0.02
Propios de la Banda Gástrica	n/a	n/a	0.11
Otros no especificados	2.88% / 3.54%	2.65%	1.02%

[25]. * [33]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Encuesta Nacional de Salud 2012. Resultados Nacionales. INSP. México.
<http://www.insp.mx/component/mailto/?tmpl=component&template=insp2014&link=13b4391ec4e2be848bbc1c0cbb6d177225ef6365>
- Jeffcoate, W. Obesity is a disease: food for thought. *Lancet*. 1998; 351: 903-904
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2211-9.
- Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9: 159-191.
- Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity*. 2010; 18: 2354-61.
- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2906-12.
- Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33: 289-95.
- Kuk JL, Ardern CI, Church TS, Sharma AM, Padwal R, Sui X, et al. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011; 36: 570-6.
- Gill RS, Karmali S, Sharma AM. The potential role of the Edmonton obesity staging system in determining indications for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011; 21: 1947-9
- LaFerrere B. Effect of gastric bypass surgery on the incretins. *Diabetes Metab* 2009; 35: 513-7.
- Lee WJ, Chen CY, Chong K, Lee YC, Chen SC, Lee SD. Changes in postprandial gut hormones after metabolic surgery: a comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2011; 7: 683-90.
- Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg*. 2008; 247: 401-7.
- Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc*. 2011; 25: 3540-50.
- Valderas JP, Irribarra V, Rubio L, Boza C, Escalona M, Liberona Y, et al. Effects of sleeve gastrectomy and medical treatment for obesity on glucagon-like peptide 1 levels and glucose homeostasis in non-diabetic subjects. *Obes Surg* 2011; 21: 902-9.
- Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013; 23: 427-36.
- Reoch J, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Christou NV, Joseph L, et al. Safety of laparoscopic vs open bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*. 2011; 146: 1314-22.
- Halverson JD, Koehler RE. Gastric bypass: analysis of weight loss and factors determining success. *Surgery* 1981; 90: 446-55.
- Lechner GW, Elliot DW. Comparison of weight loss after gastric exclusion and partitioning. *Arch Surg* 1983; 118: 685-92.
- Martín MB, Kon ND, Meredith JH. Greater curvature gastropasty. Follow-up at 34 months. *Am Surg*. 1985; 51: 197-200.
- Reinhold RB. Critical analysis of long-term weight loss following gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet*. 1982; 155: 385-94
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292: 1724-37.
- Brethauer, S. Sleeve Gastrectomy. *Surg Clin N Am*. 2011; 91:1265-79.
- Sjöström, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013; 273: 219-34.
- Sjöström, L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int Jour Obes*. 2008; 32: 93-7.
- Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg*. 2011; 254: 410-22.
- Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg*. 2008; 18:1077-82.
- Peterli R, Borbély Y, Kern B, Gass M, Peters T, Thurnheer M, et al. Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2013; 258: 690-5
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93.
- Schauer PR, Kashyap S, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Claire EP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese diabetic patients. *N Engl J Med*. 2012; 366:1567-76.
- Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005;9:1-180.
- Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9: 7-14.
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2012; 367: 695-704.
- Rosenthal, RJ. International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases. *Surg Obes Relat Dis*. 2012; 8: 8-19
- DeMaria E, Pate V, Warthen M, Winegar DA. Baseline data from American Society for Metabolic and Bariatric Surgery-designated Bariatric Surgery Centers of Excellence using the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2010; 6: 347-55
- Dimick JB, Nicholas LH, Ryan AM, Thumma JR, Birkmeyer JD. Bariatric surgery complications before vs after implementation of a national policy restricting coverage to centers of excellence. *JAMA*. 2013; 309: 792-9.

EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN: ENFOQUE HACIA LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

LN Sophia Eugenia Martínez Vázquez
LNBI. Martha Gabriela Álvarez Corona
LNBI. Marithe Montero

INTRODUCCIÓN

La evaluación del estado de nutrición además de proporcionar datos sobre un individuo y su salud, nos permite acercarnos a entender las circunstancias y procesos que le provocan llegar a tal punto en su vida. Evaluar el estado de nutrición aunque es una acción rutinaria, no es sencillo y corresponde a expertos realizarla ya que se requiere de cierto grado de experiencia, exactitud, y precisión amén de sensibilidad para entender el contexto de vida de la persona a la que se está evaluando.

Se define como estado de nutrición a la relación entre nutrimentos ingeridos y requerimientos y el aprovechamiento de éstos que repercute en la condición antropométrica, bioquímica, clínica y dietética de una persona en un momento dado¹. El inadecuado estado de nutrición se define como “un estado patológico que resulta por una deficiencia absoluta o relativa, o por exceso de uno o más nutrimentos esenciales”². Con la finalidad de optimizar el tratamiento médico nutricio vamos a conceptualizar la desnutrición como: calórico-proteica y sarcopenia. La desnutrición calórico-proteica resulta de una privación de nutrimentos. Mientras que la sarcopenia es la disminución de masa muscular esquelética.

Existen diversas maneras de evaluar el estado de nutrición que van desde cuestionarios validados en donde el principal factor es el peso corporal, hasta maneras sofisticadas para conocer el balance energético en algún momento. Iniciaremos con abordar las maneras prácticas con pruebas de tamizaje o de escrutinio. Posteriormente exponemos las dimensiones que se evalúan de manera completa y exhaustiva con un enfoque hacia las enfermedades digestivas más frecuentes.

TAMIZAJE

Una nutrición inadecuada como suele suceder en pacientes con obesidad así como la desnutrición son complicaciones frecuentes en los pacientes con enfermedades digestivas. Estos estados patológicos se asocian a una dismi-

nución de la respuesta y tolerancia a los tratamientos, deterioro de la calidad de vida, mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayor costo en los cuidados de la salud y además disminución de la supervivencia. El tamizaje del estado nutricional debe llevarse a cabo desde el inicio o durante el curso del tratamiento de cualquier enfermedad digestiva ya que además de identificar el riesgo nutricio en una etapa temprana, permite evaluar la eficacia de algún método de intervención nutricia. En este sentido, la valoración global subjetiva (VGS) del estado de nutrición es una medida rápida y confiable para valorar el estado de nutrición mediante las siguientes características (cuadro 1)³.

Esta herramienta permite identificar el estado nutricio de los pacientes clasificándolo en tres categorías: A=bien nutrido; B=moderadamente desnutrido o con sospecha de desnutrición y C=gravemente desnutrido. Este método se ha utilizado para evaluar el riesgo y predecir complicaciones en diferentes grupos de pacientes y enfermedades; además se ha correlacionado con diversos parámetros objetivos, medidas de morbilidad (incidencia de infección, uso de antibióticos, días de estancia hospitalaria) y calidad de vida, por su alto grado de reproducibilidad, sensibilidad y especificidad cuando se compara con otros métodos para valorar el estado de nutrición⁴. Esto aunado al uso de parámetros objetivos (antropométricos, bioquímicos, entre otros), a un buen juicio clínico y a un proceso de estandarización para medir, analizar e integrar cada uno de los parámetros dentro del contexto de la historia clínica del paciente, logra establecer un diagnóstico nutricio adecuado para ofrecer también el mejor abordaje³. Aunque existen otras herramientas, esta ha sido la de mayor aceptación mundial tanto a nivel hospitalario como en el paciente ambulatorio y sobretodo que permite distinguir problemas gastrointestinales debido a la dimensiones de cambios en la dieta y síntomas gastrointestinales. En la primera dimensión, se puede distinguir que los cambios en la consistencia o un menor consumo de lo habitual, están relacionados con alteraciones en la ingestión, en la capacidad gástrica y en la absorción de los alimentos, mientras que la dimensión de síntomas gastrointestinales, reafirma o confirma lo que se sospecha con la dimensión anterior y amplía la información para saber si se están presentando debidos a la dieta o debidos a otras situaciones orgánicas.

La VGS es una herramienta práctica, de la que se obtiene información en 5 a 10 minutos, dependiendo de la capacidad del evaluador para aplicarla. Es necesario recalcar que no es de autoadministración lo que aumenta la capacidad de la herramienta en cuanto a reproducibilidad y especificidad, disminuyendo el sesgo de información. Dicha herramienta puede ser la evaluación inicial y complementar una evaluación objetiva más detallada que describimos a continuación.

EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA

La antropometría es una técnica que se utiliza para evaluar el estado de nutrición de un individuo con base en la medición de sus dimensiones físicas y en algunos casos de su composición corporal. Los indicadores

antropométricos que se emplean son: peso, talla, circunferencias, pliegues cutáneos y anchuras óseas (3). El peso es la determinación antropométrica más común y de mejor referencia cuando los cambios en el estado nutricional son agudos, mide la masa corporal total (masa grasa y masa libre de grasa). Un estado de sobrecarga de líquidos (edema o ascitis) sobreestima las cifras reales de peso, por lo que su evaluación debe realizarse junto con un examen físico⁵. La gravedad de la pérdida de peso en un individuo se determina considerando la proporción de los cambios de peso durante un lapso de tiempo y la pérdida total del peso. Se estima que con una pérdida significativa de peso (>10%), en un periodo de tres meses, el paciente está en riesgo de presentar daño en la función de diferentes órganos y de tener un resultado clínico adverso⁶. Es por eso la gran utilidad de conocer las pérdidas de peso recientes, mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Porcentaje de cambio de peso} = \frac{\text{peso habitual}_{\text{kg}} - \text{peso actual}_{\text{kg}}}{\text{peso habitual}_{\text{kg}}} \times 100$$

Las pérdidas mayores al 5% en un mes o mayores al 10% en 6 meses, indican la importancia y rapidez del proceso del cambio de estado de nutrición³.

Otro parámetro útil y práctico que se emplea tanto en el diagnóstico de desnutrición como de obesidad, es el índice de masa corporal (IMC); es un método simple y sencillo de realizar, aunque una de sus limitantes es cuando existe sobrecarga hídrica o cuando la masa grasa enmascara la pérdida de masa corporal magra⁷. Los rangos de referencia para el IMC son bajo peso IMC <18.5, normal IMC de 18.5 a 24.9, sobrepeso IMC de 25 a 29, obesidad grado I IMC de 30 a 34.9, obesidad grado II IMC de 35 a 39.9 y obesidad grado III IMC >40⁸.

La medición de los pliegues cutáneos, ayuda a valorar la cantidad de grasa en el organismo en sitios específicos. El sitio de medida más generalizado es el tríceps, en el punto medio del brazo. Es la medición más práctica en todos los grupos de edad, tanto en la escasez de reservas energéticas, así como en la obesidad. El pliegue bicipital también es otro de los pliegues más confiables.

La cantidad y proporción de los cambios en el músculo esquelético, se pueden conocer indirectamente midiendo la circunferencia muscular del brazo¹. La dinamometría es una técnica no invasiva, económica, rápida y portátil que mide la fuerza muscular y puede evaluar los cambios en la función muscular de manera que puede utilizarse como técnica de evaluación nutricional funcional a corto plazo e identificar una proporción alta de pacientes con enfermedades digestivas que presentan riesgo nutricional⁹.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA

No existen marcadores exclusivos de procesos nutricionales debido a que su sensibilidad (capacidad para detectar verdaderos enfermos cuando en realidad lo están) es baja. Se han asociado principalmente aquellos que indican cambios en las reservas proteicas a procesos sobretodo de desnutrición, entre los que se encuentra la albúmina sérica. Los valores por debajo de 3.5 g/dl indican un deterioro en la masa muscular de manera aguda por lo que se convierte en el mejor indicador de procesos de desnutrición aguda. Sin embargo, tiene algunos inconvenientes ya que si por la propia enfermedad o proceso de desnutrición se presenta edema, los niveles de albúmina disminuirán y no se puede interpretar como real esa medición; por otra parte, si la desnutrición es crónica y se ha llegado a una condición de homeorresis, los niveles de albúmina aparecerán como normales y no se puede clasificar como desnutrición. En cuanto a la obesidad, los marcadores que indican que coexisten procesos anómalos relacionados con el tracto digestivo son aquellos mismos que se relacionan con las consecuencias de este problema de salud; así, la glucosa, los triglicéridos, el colesterol sanguíneos. Los marcadores de función hepática como AST, ALT y GGT están íntimamente relacionados con enfermedades como el hígado graso de origen alcohólico, una entidad debida en su mayoría a la dieta y el sedentarismo. Aunque estos últimos marcadores también pueden relacionarse con otras enfermedades hepáticas, lo interesante de ellos es que permiten identificar cambios inmediatos que repercutirán en el estado de nutrición a mediano y largo plazo.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Se caracterizan las enfermedades digestivas con manifestaciones propias del tracto gastrointestinal aunque también con otras características clínicas en piel, cabello, ojos, boca, encías, lengua, gusto, olfato, etc. La presencia de náusea, vómito, flatulencia excesiva, inflamación, distensión, diarrea son indicativos *per se* de mal funcionamiento digestivo.

A continuación, se enlistan algunas causas por la propia enfermedad que se manifiestan como signos y síntomas gastrointestinales⁹.

- **Las obstrucciones mecánicas del tracto gastrointestinal** pueden reducir la ingesta por náuseas, vómito, dolor o displacer provocados por el paso de los alimentos.
- **Fármacos** (quimioterapias, opiáceos, antibióticos, sedantes, neurolépticos, digoxina, antihistamínicos, etc.) que pueden causar anorexia o interferir con la ingesta de alimentos.
- **Estado inflamatorio:** los efectos catabólicos de diversos mediadores como algunas citoquinas (interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa) hormonas (glucocorticoides, catecolaminas) y algunos factores identificados en la patogenia del síndrome de caquexia cancerosa, como el factor inductor de la proteólisis o el factor movilizador de lípidos.

- **Respuesta a la agresión.** La infección o la inflamación puede alterar el metabolismo, el apetito y la absorción o asimilación de los nutrientes con el resultado neto de un menor aporte de nutrientes.

Estos últimos dos factores, asociados a la disbiosis de la microbiota, explican las principales causas de desnutrición en enfermedades intestinales como son la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de intestino irritable y la enfermedad celiaca.

Dichas manifestaciones pueden estar acompañadas de piel escamada, reseca, enrojecida, inflamada, rugosa, engrosada, sensible; ojos secos, incluso la vista borrosa o nula; boca partida o con lesiones agrietadas y sangrantes; encías inflamadas y sangrantes; lengua geográfica, inflamación de papilas gustativas, blanquecina; gusto alterado con un giro hacia sabores metálicos, olfato alterado; todas estas anteriores relacionadas a deficiencias de vitaminas y minerales. Las vitaminas que se ven afectadas primeramente son las hidrosolubles como las del complejo B, las liposolubles disminuyen a largo plazo aunque depende de la velocidad de desnutrición que pueden manifestarse en un periodo de tiempo más corto del esperado. Los minerales que se alteran con los procesos digestivos comúnmente son el sodio, potasio, fósforo, calcio, zinc. Este último está íntimamente relacionado a enfermedades hepáticas y a procesos de malabsorción y es un elemento fundamental para la creación de proteínas, es decir, sin la presencia de zinc, los procesos metabólicos para la recuperación nutricional son difíciles de ser exitosos.

Un estado que se identifica desde el punto de vista bioquímico, más que desde el clínico es el inflamatorio, sin embargo, dicho estado permite explicar porque los tratamientos no llegan a resolver la problemática de signos y síntomas que presenta un paciente bajo tratamiento. De hecho, se considera que si un tratamiento no deja de dar manifestaciones clínicas, hay un proceso inflamatorio persistente que habrá que modificar. En el apartado de estilos de vida, abordaremos con mayor amplitud dicho punto.

EVALUACIÓN DIETÉTICA

Antes de empezar a describir las herramientas que nos permiten hacer una evaluación de la dieta, es necesario aclarar algunos conceptos debido a que no es lo mismo evaluar la dieta que la alimentación:

1. Alimentación: es el proceso desde la producción, almacenamiento, preparación, ingestión y digestión de un alimento. Se relaciona con el medio económico, social y cultural¹⁰.
2. Nutrición: es el proceso desde la ingestión, digestión, absorción, metabolismo y excreción de un nutrimento¹¹.
3. Dieta: conjunto de alimentos sólidos y líquidos que se consumen habitualmente.

En el proceso de cuidado nutricional se considera evaluar la nutrición con diversos instrumentos, sin embargo evaluar la alimentación no debe dejarse de lado ya que nos permite conocer dos aspectos importantes determinantes de la nutrición como son la disponibilidad de alimentos y la preparación de los mismos. Un alimento puede estar disponible en cierta comunidad pero dependerá de la manera en la que se prepare para su consumo, que tenga ciertos efectos sobre la nutrición.

Como se mencionó anteriormente, las maneras de evaluar la dieta son diversas y dependerá de las necesidades de conocimiento que se quiera obtener de ella para aplicar algún instrumento.

Los cuestionarios que permiten conocer el consumo habitual de una persona se resumen en el siguiente cuadro (cuadro 3), dependerá de los objetivos del evaluador hasta donde quiera conocer o para qué necesite conocer los hábitos de consumo de alimentos. El recordatorio de consumo de 24 horas es el instrumento más común ya que de ahí se puede conocer el consumo calórico aproximado, la cantidad y proporción de nutrimentos, los horarios de comidas, el número de comidas al día, la forma de preparación de los alimentos y los platillos que se acostumbra en cierta comunidad. Otro instrumento que permite establecer con mayor aproximación la frecuencia de consumo de algún alimento, incluso pudiera conocerse un patrón de consumo, es la frecuencia semanal, sin embargo es poco usado ya que el sesgo de memoria y la falta de acuerdo en las porciones entre el entrevistador y el entrevistado es uno de los inconvenientes más importantes para que la información obtenida sea válida. Este instrumento es semicuantitativo y por lo tanto pierde algunos datos sobre preparación, preferencias, horarios, y número de comidas. Cabe mencionar que existen métodos que sólo permiten estimar el nivel de consumo de un producto o nutrimento en específico, por lo tanto es necesario aclarar que no existe un instrumento único o que sea el mejor en todos los escenarios, ya que todos los métodos tienen sus ventajas y desventajas o dificultades prácticas que deben tenerse en cuenta en el momento de la elección del método a utilizar¹².

Un reporte válido es aquel que mide la verdadera ingesta durante un cierto periodo. Una encuesta dietética válida es aquella que esté completa y precisa al recolectar toda la información de la comida consumida en días específicos, y donde las opciones de comidas y bebidas consumidas no estén influenciadas por el acto de la recolección de información¹⁴.

Una técnica precisa es aquella donde es recolectada la misma respuesta en cada toma. La precisión puede ser expresada en diferentes maneras por ejemplo, 1) diferencia media absoluta, 2) la diferencia de medias como un porcentaje de la ingesta media global, 3) coeficiente de variación de las diferencias dentro de los individuos, 4) coeficiente de correlación, o 5) porcentaje de individuos clasificados en el mismo cuartil en ambas ocasiones. La precisión de la evaluación de la dieta a nivel individual es pobre, incluso cuando al repetirse éstas se muestran concuerden con la ingesta media. Algunos va-

lores publicados para el coeficiente de variación de las diferencias dentro de los individuos son 16,5% para el registro de alimentos por tres días, 18,6% para una historia dietética y 28,5% para una frecuencia de alimentos^{14,15}.

Tradicionalmente sólo existía una validez aparente basada en la comparación entre varios métodos, pero en realidad no podía determinar si cualquiera de los métodos era válido. Ahora se cree que los métodos de evaluación de la dieta deben ser validados utilizando biomarcadores o marcadores independientes de la ingesta de energía. El agua doblemente marcada es actualmente el biomarcador más utilizado y ampliamente aceptado. Ofrece una manera precisa de medir en sujetos su gasto total de energía, lo que es equivalente a la energía ingerida en una persona con un peso estable. El agua doblemente marcada es aceptado como un “estándar de oro” para determinar la validez de las herramientas diseñadas para medir la ingesta de energía. Está basado en el principio del balance de energía, es decir, que si una persona tiene un peso estable entonces su gasto de energía, medido mediante el agua doblemente marcada, debe ser igual a su ingestión de energía. Debido al alto costo y la sofisticada tecnología asociada con el agua doblemente marcada, su uso hasta la fecha se ha limitado a los laboratorios de investigación¹⁵. A pesar de los esfuerzos en alcanzar una validez aceptable para estos instrumentos, es necesario reconocer que los valores de coeficientes de correlación más altos que se han obtenido son del 67% para alimentos pero al analizar por consumo energético y nutrientes, dicha correlación disminuye hasta el 47%¹⁶.

EVALUACIÓN DE ESTILOS DE VIDA

Los trastornos de la función intestinal están asociados a una pobre calidad de vida, relacionada a la salud^{17,18}. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de estos trastornos son no se conocen en su totalidad, pero la motilidad gastrointestinal anormal, hipersensibilidad visceral, función cerebro-intestino alterada, inflamación leve, disturbios psicosociales y microbios intestinales pueden contribuir alterando la calidad de vida¹⁹.

Estudios recientes, en los que se han realizado análisis genómicos, han determinado que existen diferencias en la microbiota intestinal entre individuos delgados y obesos²⁰.

Las diferencias observadas se asocian a una menor diversidad microbiológica intestinal en individuos obesos. Además, estos individuos poseen una microbiota con mayor capacidad para recuperar energía de la dieta, la cual al no ser la correcta participa en el desarrollo de un estado de inflamación crónica de grado bajo en el organismo humano²⁰. Esto se debe a que el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas así como baja en fibra, genera una disbiosis asociada con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, que se caracteriza por un aumento sérico de lipopolisacáridos (LPS), y un estado de inflamación sistémica de bajo grado que se asocia a la obesidad²¹.

Además de la alimentación existen otras causas que pueden alterar la microbiota intestinal y promover la obesidad, como son el sedentarismo, el cual contribuye en buena parte a la Enfermedad de Hígado Graso de Origen no Alcohólico. Se piensa que debido a la fermentación bacteriana de los polisacáridos de la dieta, que no pueden ser digeridos por el hospedero, con la consecuente producción de monosacáridos y AGCC. Los AGCC son sustratos de los colonocitos y precursores del colesterol y los ácidos grasos, son sustratos de la gluconeogénesis en el hígado, todo lo cual optimiza el aprovechamiento de la energía de la dieta. Los AGCC se unen a receptores específicos de células intestinales endocrinas (GRP43 y GRP41) que incrementan el péptido YY, el cual retarda el tránsito intestinal, aumentando la absorción de nutrientes, e incrementan los niveles de leptina, una hormona orexigénica. La regulación microbiana de algunos genes del hospedero que promueven el depósito de lípidos en los adipocitos. La disminución de la expresión intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), también conocido como factor tipo IV parecido a la angiopoietina, un inhibidor circulante de la lipasa lipoproteica, que favorece la captura de los ácidos grasos y la expansión del tejido adiposo²² impactando en el aumento de circunferencia de cintura e IMC²³. La microbiota intestinal es capaz de promover un estado de inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina e incrementar el riesgo cardiovascular a través de mecanismos que incluyen la exposición a productos bacterianos, en particular, los LPS derivados de las bacterias Gram negativas. A esto se le ha llamado endotoxemia metabólica²⁴. La absorción del LPS activa a su vez la producción de TNF-alfa, IL-1 e IL-6. Las señales que despierta el TLR-4 promueven la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrogénesis. La infusión crónica de dosis bajas de LPS en ratones provoca obesidad y un incremento en el porcentaje de grasa corporal, resistencia a la insulina, infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, que se pueden observar en marcadores bioquímicos como elevación de glucosa en sangre, lípidos séricos en ayunas, ALT, AST, disminución de los niveles séricos de albúmina²³.

Por otro lado, la disbiosis de la microbiota no sólo puede promover la obesidad sino la desnutrición. La etiología de la desnutrición hospitalaria es multifactorial. Si bien la propia enfermedad es un importante factor condicionante de la desnutrición²⁵. Algunas otras enfermedades conllevan a un riesgo elevado de desnutrición: neoplasias, hepatopatía crónica, cardiopatía crónica, insuficiencia renal, infección por el VIH, EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, enfermedades neurodegenerativas, etc²⁵.

Los pacientes con síndrome de intestino irritable tienen menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*²² lo cual se asocia a mayor permeabilidad intestinal y disbiosis, que al mismo tiempo provoca un aumento de marcadores inflamatorios y citoquinas²¹. Por otro lado, el metano (CH₄) es uno de los gases presentes en el intestino humano y es producido por la fermentación bacteriana anaerobia. Se ha descrito que el CH₄ puede afectar la velocidad del tránsito intestinal y reducir la secreción de serotonina²¹. Estos efectos mencionados anteriormente, provocan hinchazón, forma y frecuencia anormal de

deposiciones, esfuerzo en defecación, urgencia, sensación de evacuación incompleta, eliminación de mucos por el recto, así como letargia, cefaleas, pirosis, náuseas, dispepsias, pérdida de peso no intencional durante más de 6 meses²⁶ los cuales pueden promover la desnutrición. La disbiosis y las bacterias asociadas a la enfermedad celíaca pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo del padecimiento, ya sea por influencia directa en las respuestas inmunes de la mucosa o al incrementar la respuesta inflamatoria al gluten y el consecuente aplanamiento de las vellosidades intestinales y la diarrea crónica conllevan a la pérdida de peso, anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico y densidad ósea reducida²⁷.

DIAGNÓSTICO

La Academia de Nutrición y Dietética de los Estados Unidos de América, ha hecho desde hace unos años, la sugerencia de realizar el diagnóstico del estado de nutrición partiendo de 3 elementos: Problema, Evidencia y Sustento. El problema es lo que se detecte en las 5 dimensiones de la evaluación completa (ABCDE) ya comentadas anteriormente, los problemas se encuentran concentrados en un manual de terminología estandarizada internacional (International Dietetics and Nutrition Terminology- IDNT), incluso en los Estados Unidos de América, se utiliza la nomenclatura. En dicho manual se describen los problemas o causas que pudieran explicar los hallazgos de la evaluación. La evidencia son los valores o categorías resultados de los instrumentos que se utilizaron para detectar el problema y finalmente la evidencia la constituyen las herramientas con la que fueron detectados los problemas, es decir, el recordatorio de 24 horas es la herramienta que sustenta que hay un consumo calórico inferior al necesario.

Un ejemplo ilustrativo se presenta a continuación:
 Problema- Peso bajo
 Evidencia- 17 kg/m², pérdida ponderal del 8%
 Sustento- IMC, fórmula de peso habitual
 Diagnóstico antropométrico: paciente con peso bajo evidenciado por una pérdida ponderal del 8% en 3 meses e IMC de 17 kg/m².

Finalmente el diagnóstico del estado de nutrición es parte del proceso de cuidado nutricional (PCN) el cual es un modelo estandarizado que intenta guiar a los profesionales en nutrición para proveer de calidad en la atención. Existan ya varios países que lo han adoptado y México no es la excepción, sin embargo en nuestro país aunque no se emplea la nomenclatura, si se establecen esquemáticamente los puntos que han de destacarse en cada ocasión que se realiza una consulta individual. En la siguiente figura se puede observar la propuesta gráfica del proceso de cuidado nutricional (figura 1).

Cuadro 1
Dimensiones que componen la Valoración Global Subjetiva

Cambios en el peso corporal
Cambios en la dieta
Presencia de síntomas gastrointestinales
Capacidad funcional
Estrés funcional
Pérdida de masa muscular
Pérdida de grasa subcutánea
Presencia de edema

Cuadro 2
Intervalos de referencia para la clasificación del índice de masa corporal en adultos

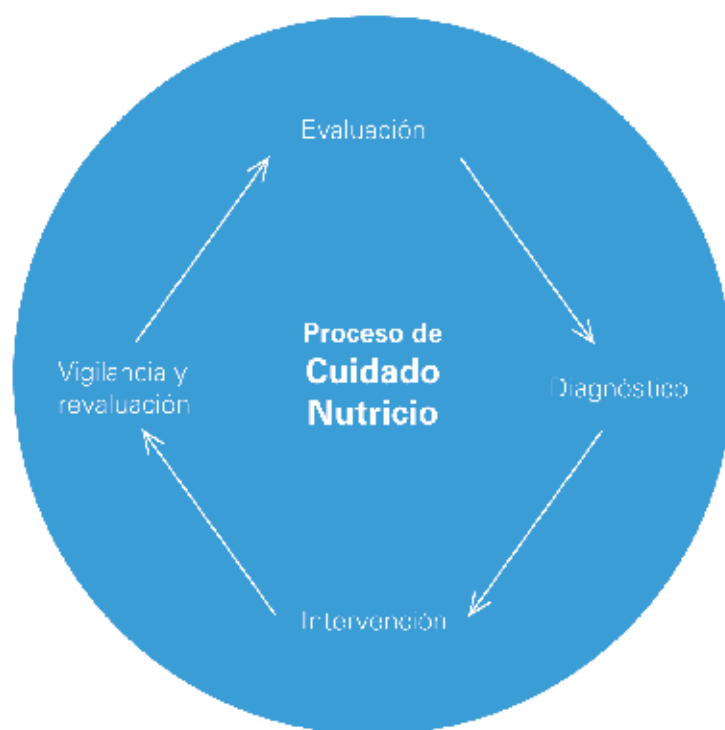
Intervalo kg/m ²	Clasificación
< 18.5	Bajo peso
18.5- 24.9	Peso normal
25 a 29.9	Sobrepeso
30- 34.9	Obesidad grado 1
35- 39.9	Obesidad grado 2
< 40	Obesidad grado 3 o mórbida

Cuadro 3
Usos, ventajas y desventajas de instrumentos comunes
para la evaluación dietética^{12,13}.

Encuesta dietética	Usos	Ventajas	Desventajas
Pesos y medidas	Se basa en el registro directo del peso o volumen de los alimentos ingeridos a lo largo de diversos periodos (de 1 a 7 días). Es necesario pesar y medir todos los alimentos que el individuo se sirve y después pesar los sobranes, para obtener por diferencia el total de alimentos ingeridos.	Es uno de los métodos más precisos para evaluar el consumo de alimentos en los ámbitos individual y familiar, una vez que el entrevistado se ha acostumbrado al registro que realiza el observador.	Poco práctico cuando se trata de individuos que realizan comidas fuera de casa. El encuestado puede variar su consumo de lo habitual lo que produce sesgo en el registro. Requiere de programas intensos de capacitación para el encuestador o para el encuestado (dependiendo de quien lleve a cabo el registro). Es necesario que los participantes se encuentren muy motivados y con grandes deseos de cooperar. Es costoso.
Duplicación	El sujeto encuestado deposita una cantidad equivalente a la cantidad de alimentos que ingirió, en un recipiente especial, con el objeto de que a través de estudios bromatológicos se determine la cantidad de nutrientes ingeridos. En este tipo de encuestas no se utilizan las tablas de composición de alimentos con fines de referencia.	Permite hacer ajustes más exactos del consumo de nutrientes derivados del análisis bromatológico.	Son encuestas costosas que requieren de gran cooperación por parte del sujeto encuestado. No necesariamente informan sobre la cantidad exacta de nutrientes que ingresan al organismo, ya que no incluyen técnicas para evaluar la biodisponibilidad de los nutrientes ingeridos. El encuestado puede alterar su dieta al saber que ésta va a ser analizada.
Registro directo de consumo	Se registran todos los alimentos y bebidas consumidos, expresando en unidades estándar la magnitud de la ración que se consume. Siempre que sea posible se debe detallar la forma de preparación.	Tiene mayor precisión que el recordatorio de 24 hrs.	Requiere de amplia colaboración por parte del entrevistado así como de un adecuado entrenamiento del entrevistador, no se puede usar en analfabetas, discapacitados mentales y niños pequeños. Puede presentar sesgos, pues al saber que se va a registrar el consumo de alimentos, el entrevistado puede alterar su dieta habitual de manera consciente o inconsciente.

Encuesta dietética	Usos	Ventajas	Desventajas
Frecuencia de consumo	Es útil para obtener información cualitativa y descriptiva sobre patrones de consumo de alimentos. Comprende la lista de alimentos frecuentemente seleccionados y una relación de frecuencia de consumo. Permite identificar la exclusión de grupos de alimentos.	Se puede utilizar para asociar el consumo habitual de alimentos con problemas de salud. Es más útil en poblaciones, baratas y relativamente rápida, sobre todo si la lista responde a un objetivo particular.	Depende de la memoria del sujeto y en general tiene las mismas desventajas que el recordatorio de 24 horas. Es recomendable que antes de llevar a cabo esta encuesta, se realice un procedimiento de validación para establecer su confiabilidad en la población donde se va a emplear. Es importante mencionar que en el caso de niño lactante no es aplicable este tipo de encuestas y que la evaluación de la práctica de lactancia materna cuando menos la evaluación de la mujer, del lactante y de la lactancia en sí misma.
Recordatorio de 24 horas	Se requiere de una descripción detallada de todos los alimentos y bebidas que conforman la dieta, incluyendo técnicas de preparación y, en caso de que se utilicen productos alimenticios, sus marcas. Para el interrogatorio es recomendable emplear modelos de alimentos o utensilios para ayudar al sujeto encuestado a precisar el tamaño de la ración consumida. Se puede utilizar para evaluar en forma cualitativa la dieta de individuos y en forma cuantitativa la dieta de poblaciones.	Para levantar esta encuesta se requiere de poco tiempo y por lo general es aceptada con facilidad. Puede aplicarse a personas analfabetas, puesto que se lleva a cabo a través de un interrogatorio. Puede aplicarse a personas analfabetas, puesto que se lleva a cabo a través de un interrogatorio.	Requiere de gran capacitación para lograr reproducibilidad. No permite evaluar variaciones semanales o estacionales. Puede estar sesgada por la percepción que el encuestado tenga sobre lo que es comida o "alimentos buenos" y "alimentos malos". No siempre es posible cuantificar con precisión la magnitud de la masa o el volumen de la ración consumida. Depende de la memoria de entrevistado. No se recomienda aplicarla a niños o personas con problemas de memoria, como algunas ancianas. Puede ocurrir que la evaluación se lleve a cabo en días poco representativos de la dieta del entrevistado, por lo que lo ideal es que el recordatorio se repita al menos dos días: uno entre semana y uno en fin de semana.

Figura 1
Descripción gráfica del proceso de cuidado nutricio propuesto por la Academia de Nutrición y Dietética²⁸



CONCLUSIONES

El proceso de cuidado nutricio (PCN) recomienda que todos los individuos hospitalizados o atendidos en un servicio de nutrición deban ser evaluados ya sea con alguna herramienta de tamizaje o con el método de evaluación completa (ABCDE) y diagnosticados con el proceso y la nomenclatura que recomienda la Academy of Nutrition and Dietetics. La evaluación del estado de nutrición requiere de cierta experiencia y entrenamiento ya que se necesita de juicio objetivo para interpretar los hallazgos y la información que se obtenga de cada evaluación sin interferir por preferencias, puntos de vista, predisposiciones o creencias del evaluador. Antes de realizar cualquier intervención nutricia, es necesario hacer una evaluación. En este sentido, el método de diagnóstico por exclusión o por “prueba reto” tiene poco uso en el estado de nutrición ya que las carencias, deficiencias y alteraciones por nutrimentos tienen mayor especificidad que sensibilidad. Muchas ocasiones el problema es que los resultados de laboratorio no reflejan lo que se ha encontrado en la evaluación clínica. Las mediciones antropométricas deben ser realizadas por personal certificado y estandarizado para evitar sesgos de

medición, de lectura y de interpretación. La evaluación dietética puede realizarse por diversos instrumentos que van desde la interrogación, observación hasta el duplicado y la medición del peso de los alimentos o bien el análisis bromatológico de la dieta, lo cual dependerá del objetivo del evaluador para usar dicha información que bien puede ser con fines de investigación o de atención clínica individual.

Finalmente la evaluación del estado de nutrición debe ser el punto de partida para decidir las intervenciones que han de acompañar el tratamiento médico, no sin ser menos importantes que éste último. Si se inicia con un buen diagnóstico, se puede realizar un seguimiento mucho más acucioso del problema nutricio o de la situación que lo rodea (factores de riesgo). En muchas ocasiones, el tratamiento nutricio es el único recurso clínico que se puede ofrecer y debería ser el más solicitado ya que “somos lo que comemos”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahan LK, Escott- Stump S. Methods of nutritional support in Krause's Nutrition and Dietotherapy. 9th edition. WB Saunders Co. USA 1996 pp 425-427.
2. Caldwell MD, Kennedy- Caldwell C, Winkler MF. Micronutrients and enteral nutrition. In Rombeau JL, Caldwell MD (eds). Clinical Nutrition: enteral and tube feeding. WB Saunders USA 1990 pp 73.
3. Martínez- Roque V. Valoración del Estado de Nutrición en el paciente con cáncer. Cancerología 2 (2007): 315-326.
4. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Burrows J, Lis CG, Grutsch JF. Prognostic significance of Subjective Global Assessment (SGA) in advanced colorectal cancer. Eur J Clin Nutr. 2005; 59 (1): 35-40.
5. Heymsfield SB, Casper K., Anthropometric assessment of the adult hospitalized patient. JPEN 1987;11 (5 suppl): 36S-41S.
6. Windsor JA, Hill GL, Weight loss with physical impairment. A basic indicator of surgical risk. Ann Surg 1988; 207(3): 290-296.
7. Sánchez Alvarado A, et al. Guía de atención nutricional del paciente quirúrgico con algunas patologías del tracto intestinal. GPC de la CCSS, Gerencia Médica, Dirección de desarrollos de servicios de salud, area de atención integral. Costa Rica 2011. pp 1-67.
8. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation (WHO Technical Report Series 894). ISBN: 9241208945.
9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Desnutrición Intrahospitalaria: tamizaje, diagnóstico y tratamiento. División de Excelencia Clínica GPC: IMSS-641-13. pp 2-26. ISBN: en trámite.
10. Tellez- Villagomez ME. Generalidades de Nutrición. Nutrición Clínica. 1º edición Edit. Manual Moderno, México 2010 pp 1-4. ISBN: 9786074480474.
11. Escott- Stump S. Section 17. In Nutrition and diagnosis related care. Wolters- Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins. Seventh Edition USA 2012. pp 899.
12. Martín- Moreno JM, Gorgojo L. Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces metodológicas. Rev Esp Salud Publica 2007; 81 (5). ISSN 1135- 5727.
13. Avila- Rosas H, Caraveo- Enriquez VE, Valdés- Ramos R, Tejero- Barrera E. Evaluación del estado de nutrición. En Casanueva E, et al. Nutriología Médica. Editorial Médica Panamericana. México 3ª edición 2008. Pp 747- 784.
14. Johnson RK. Dietary intake- How do we measure what people are really eating?. Obesity Research 2002; 10: 63S- 68S. DOI: 10.1038/oby.2002.192.
15. Livingstone MBE, Black AE. Biomarkers of nutritional exposure and nutritional status. Journal of Nutrition 2003; 133: 895S- 920S.

16. Rodríguez TI, Fernández-Ballart G, Cucó- Pastor E, et al. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutr Hosp* 2008; 23(3): 242- 252.
17. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119: 654–60.
18. Simren M, Svedlund J, Posserud I, et al. Health-related quality of life in patients attending a gastroenterology outpatient clinic: functional disorders versus organic diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 187–95.
19. Magnus S, Giovanni B, Harry JF, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): 159–176.
20. Cani PD. Lipides et inflammation postprandiale: impact du microbiote intestinal. *OCL*. 2011; 18: 11-13.
21. Requena T, Barroso E, García Cayuela T, et al. Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. *Alim. Nutri. Salud* 2013; 20 (2): 25- 33.
22. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013.
23. WGO Practice Guidelines: Enfermedad del Hígado Graso no alcohólico y Esteatohepatitis no Alcohólica
24. Creely SJ, Mc Ternan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J PhysiolEndocrinol Metab*. 2007;292: E740—7.68. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuno MI
25. Angel Gil (DRT) Hernandez “Tratado de Nutrición, Tomo IV Nutrición Clínica” 2da Ed. ED. Médica Panamericana. Cap.1 Pg. 9-11.
26. WGO Practice Guidelines: Síndrome de Intestino Irritable http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/20_irritable_bowel_syndrome_es.pdf
27. WGO Practice Guidelines: Enfermedad Celiaca. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/enfermedad_celiaca.pdf
28. Escott- Stump S. Nutrition and Diagnosis related care. Lippincott Williams and Wilkins. 7 th Edition 2012, USA. pp 946.

RIESGO DE DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

Dra. María del Pilar Milke García, N.C.

La desnutrición es un desequilibrio en el estado de nutrición que se observa en poblaciones en las que el acceso a alimentos es restringido, o bien en grupos de pacientes que, por su patología y tratamiento, tienen una menor ingestión o alteraciones en la digestión y/o metabolismo de los alimentos y nutrientes, respectivamente. Es común el aumento de requerimientos por mayor gasto, menor absorción y pérdidas, en forma aislada o en combinación (1).

La desnutrición se asocia con una mayor incidencia de infecciones y complicaciones (2), aumento de pérdida muscular (3), alteraciones en la cicatrización (4), mayor estancia hospitalaria (5-8) y aumento en la morbilidad (9-10). La duración de la estancia hospitalaria es un importante parámetro que integra la gravedad de la enfermedad y el estado de salud del paciente, y se afecta por la genética, gravedad del trauma o enfermedad, tratamiento clínico-quirúrgico, calidad de la atención y condiciones ambientales fuera del hospital (8).

En fechas recientes la Asociación Europea de Alimentación Enteral y Parenteral (ESPEN) ha puntualizado la diferencia entre sarcopenia (pérdida de masa muscular, generalmente asociada a la edad), caquexia (pérdida de masa muscular y adiposa mediada por inflamación y alteraciones metabólicas en un contexto de enfermedad inflamatoria) y la simple desnutrición (11). En términos generales, estos cuadros pueden observarse en forma combinada en el medio hospitalario, en tanto que la desnutrición aislada es más común en poblaciones aparentemente sanas (ambulatorias).

En la década de los setentas, numerosos autores informaron que la prevalencia de desnutrición en el medio hospitalario podía ser desde un 30% hasta incluso un 55% en pacientes con enfermedades agudas. Se calcula que entre el 20 y 62% de los pacientes hospitalizados en Europa y Norteamérica se encuentran en riesgo de desnutrición (8), y la desnutrición tiende a empeorar durante la hospitalización.

Los factores relacionados a esta desnutrición se agrupan en los relativos al paciente mismo (enfermedad de base, alteraciones en la masticación o deglución, pérdidas en sentido de gusto y olfato, menor ingestión por anorexia relacionada o no con depresión o dolor u otras razones, menor movilidad,

efectos de medicamentos, edad e imposibilidad de adquirir o cocinar alimentos, mayor gasto energético o hipermetabolismo como resultado de inflamación o fiebre) y al medio hospitalario (falta de capacitación e implementación en su detección y seguimiento; falta de interés, compromiso o responsabilidad por parte del personal sanitario en la alimentación del paciente, etc...) (8,12). En contraste, se ha informado en muchos estudios los beneficios de implementar un proceso de cuidado nutricional en los hospitales con el fin de prevenir y tratar la desnutrición (13).

TAMIZAJE Y EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN

La identificación del riesgo de desnutrición es indispensable para su prevención y tratamiento. Existen múltiples herramientas diseñadas para este propósito. Un instrumento de tamizaje debe ser sencillo, fácilmente implementable, capaz de detectar cambios mínimos y, de preferencia, ser de bajo costo. En general los instrumentos de tamizaje constan de dos a tres preguntas para evaluar riesgo nutricional. El tamizaje establece el "riesgo" de desnutrición y puede ser aplicado por personal de salud en general, pero requiere una subsecuente evaluación formal del estado de nutrición que debe ser llevada a cabo por un nutriólogo capacitado (12) y en la que se incluyen un examen físico, medidas antropométricas y datos de laboratorio (14).

Las principales herramientas para realizar tamizaje nutricional son:

- Malnutrition Screening Tool (MST): tres preguntas simples que evalúan el cambio de peso y pérdida de apetito recientes para uso clínico, quirúrgico y oncológico (15).
- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST): para detectar desnutrición y obesidad en adultos en hospitales y casas de retiro. Incluye el cálculo del IMC, pérdida de peso inintencional y presencia de enfermedad grave (indicativo de la necesidad de apoyo nutricional) (16).
- Mini Nutritional Assessment (MNA): desarrollado para evaluar pacientes de la tercera edad (> 65 años) en hospitales y casas de retiro (Anthony). Incluye una evaluación breve antropométrica, clínica, de estilo de vida, dietética y de factores psicosociales. Detecta al paciente en riesgo o sufriendo desnutrición (17) y su forma más simple o corta se compone de dos etapas de tamizaje.
- Nutrition Risk Screening (NRS-2002): incluye pérdida reciente de peso, disminución del IMC y de la ingestión dietética y combina una evaluación subjetiva de la gravedad de la enfermedad (basada en el incremento de los requerimientos nutricionales o el stress metabólico) (15). La subjetividad en la evaluación de la gravedad de la enfermedad limita definir propiamente el diagnóstico de desnutrición pero puede instar al inicio de apoyo nutricional (18).
- Short Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ): diagnostica desnutrición en pacientes hospitalizados y permite remitirlos a cuidado nutricional especializado (19).

- Subjective Global Assessment (SGA o evaluación global subjetiva): es una de las herramientas de tamizaje nutricional más comunes e incluye la evaluación del cambio de peso, ingestión alimentaria, síntomas gastrointestinales, cambios en la funcionalidad de acuerdo a la desnutrición, evaluación de tejido adiposo y muscular, edema y ascitis. Esta herramienta de tamizaje tiene la particularidad de poder diagnosticar desnutrición, y clasifica al paciente como A "bien nutrido", B "ligero o moderadamente desnutrido", y C "gravemente desnutrido". Con una debida estandarización, existe un 91 % de concordancia para clasificar pacientes quirúrgicos (20).

La desnutrición hospitalaria ("aguda") se presenta entre el 20 y 50% de los pacientes, según los pacientes estudiados, la definición y criterios diagnósticos. Estos estudios han empleado para complementar el diagnóstico de desnutrición la duración de estancia hospitalaria, los medicamentos empleados y las tasas de infección.

En un meta-análisis que incluyó 90 estudios de cohorte con un total de 291,433 pacientes) se concluyó que la hipoalbuminemia es un indicador dosis-dependiente que predice un mal pronóstico (21) ya que aumenta la mortalidad un 137%, la morbilidad un 89%, el riesgo de una estancia en la Unidad de Terapia Intensiva prologada en 28% y en el hospital del 17%, además de un incremento del 66% en los costos de atención.

CONSECUENCIAS DE LA DESNUTRICIÓN

La desnutrición causa disfunción dependiendo de la edad y sexo del paciente, tipo y duración de la enfermedad e ingestión dietética actual (12) a nivel:

- Celular: inmunosupresión, mayor riesgo y menor tasa de curación de úlceras de presión, alteraciones en termorregulación y función renal (9, 22,23).
- Físico: pérdida muscular y de tejido adiposo y atrofia de órganos, incluso relacionados con la respiración
- Psicológico: la desnutrición se asocia con fatiga, apatía y anorexia, lo que extiende el tiempo de convalecencia (24).

Es destacable que el estado de nutrición de un paciente se deteriora a lo largo de su hospitalización, en parte debido al escaso reconocimiento por parte del personal sanitario de su importancia (25). Es, por tanto, indispensable su concientización, posible estandarización y definitivo compromiso para incorporarse en la labor de atención nutricional del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, van Gemert WG. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* 2008; 27: 706-716.
2. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 450S-463S.
3. Winter TA, Lemmer E, O'Keefe SDJ, Ogden JM. The effect of severe undernutrition, and subsequent refeeding on digestive function in human patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 191-196.
4. Mechanick JL. Practical aspects of nutrition support for wound healing patients. *Am J Surg* 2004; 188: 52-56.
5. Braunschweig C, Gomez S, Sheean PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1316-1322.
6. Gout BS, Barker LA, Crowe TC. Malnutrition identification, diagnosis and dietetic referrals: are we doing a good enough job. *Nutr Diet* 2009; 66: 206-211.
7. Newmayer LA, Smout RJ, Horn HG, Horn SD. Early and sufficient feeding reduces length of stay and charges in surgical patients. *J Surg Res* 2001; 95: 73-77.
8. Holmes S. The effects of undernutrition in hospitalized patients. *Nurs Stand* 2007; 22: 35-38.
9. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Hospital length of stay and nutritional status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 397-402.
10. Allison S. Malnutrition, disease and outcome. *Nutrition* 2000; 16: 590-593.
11. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Bioirie Y, Basaesus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Group (SIG) "Cachexia-anorexia in chronic wasting diseases", and "Nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29: 154-159.
12. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 514-527.
13. Dempsey DT, Mullen JL, Buzby GP. The link between nutritional status and clinical outcomes: can nutritional intervention modify it? *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 352-356.
14. (Sin autores). Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 838-839.
15. Anthony PS. Nutrition screening tolos for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 373-382.
16. Malnutrition Advisory Group (MAG): A Standing Committee of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). The MUST Explanatory Booblet. A guide to the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). Disponible online en: http://www.bapen.org.uk/must_notes.html (consultado el 12 de enero de 2014).
17. Persson MD, Brismar KE, Katzarski K, Nordenström J, Cederholm TE. Nutritional status using Mini Nutritional Assessment and Subjective Global Assessment predict mortality in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 40: 1996-2002.
18. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-336.
19. Kruizenga HM, de Vet HCW, van Marissing CM, Stassen EE, Striik JE, van Bockhorst de van der Schueren MA, Horman JC, Schols JMGA, van Binsbergen JJ, Eliens A, Knowl DL, Visser M. The SNAQ (RC), an easy traffic light system as a first step in recognition of undernutrition in residential care. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 83-89.
20. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnson N, Whittaker S, Mendleson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11: 8-13.
21. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A Meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237:319-334.
22. Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruimel JW, Bakkeren J, van Heereveld H, Katan MB. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1232-1239.
23. Allison SP. The uses and limitations of nutritional support. *Clin Nutr* 1992; 11: 319.
24. Kubrack C, Jensen L. Malnutrition in acute care patients. *Int J Nurs Stud* 2007; 44: 1036-1054.
25. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.

ALIMENTOS FUNCIONALES Y NUTRACÉUTICOS

Elisa Gómez Reyes, MC, NC.

CONCEPTOS CLAVE

- Los hábitos de alimentación y la Dieta afectan de manera directa a la **salud de una persona y su calidad de vida**.
- Los alimentos que debido a su contenido logran demostrar científicamente que poseen **efectos beneficiosos para la salud** sobre una o más funciones del organismo, más allá de sus propiedades nutricionales habituales son considerados como **Alimentos Funcionales**.
- Un alimento funcional se diferencia de un nutraceutico en que el primero siempre será alimento (modificado o no) y un **nutracéutico** abarca prácticamente cualquier componente bioactivo que presente un beneficio a la salud incluso a manera de suplemento, cápsula, etc.
- Los alimentos funcionales tienen la capacidad de modular la **respuesta inmunológica**, la **respuesta metabólica al estrés**, el metabolismo celular, la transcripción de genes, el estrés oxidativo, la **respuesta inflamatoria** y la **microbiota intestinal** humana en mayor o menor medida conforme a una dosis específica y al tipo de enfermedad que se requiera prevenir o tratar.
- En Gastroenterología, algunos de los más estudiados incluyen aquellos que contengan: **fibra, probióticos, prebióticos, polifenoles y aminoácidos**.

1. INTRODUCCIÓN

El aforismo alemán “Somos lo que comemos”, toma mucho más sentido cuando se reconoce que todos los alimentos pueden modificar hasta cierto punto la funcionalidad y la fisiología de nuestro cuerpo. Para cualquier organismo vivo, los alimentos juegan un papel que va mucho más allá de ser proveedores de agua, energía y nutrimentos. Su importancia en la salud es indudable y el interés en el conocimiento de sus propiedades toma cada día más importancia, no sólo en términos de que sean suficientes, seguros y de calidad sino también que sean saludables¹.

La declaración de que el consumo regular de algunos alimentos puede mejorar la salud y la calidad de vida de las personas se encuentra documentado desde la antigüedad con Hipócrates o en la medicina tradicional de varias culturas; pero es hasta los años 80 que el ministerio de salud Japonés acuña el término FOSHU (Food for Specific Health Use) como un término para orientar a los ciudadanos sobre los alimentos desarrollados para mejorar potencialmente su salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades. Esta acción, en conjunto con catalizadores como el desarrollo tecnológico, una mayor prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a la nutrición, la preocupación por reducir costos en salud, el aumento de las enfermedades atópicas, la preocupación creciente por el etiquetado nutricional y el interés en el binomio alimento/salud ha determinado que poco a poco se fuera desarrollando el área de los alimentos funcionales².

2. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS: ALIMENTOS FUNCIONALES Y NUTRACÉUTICOS

Un alimento funcional es aquel que debido a sus componentes brinda un beneficio potencial a la persona que los consume de una manera regular y como parte de una dieta variada¹ bajo las siguientes características:

- No presenta un riesgo para la salud y la concentración de uno o más de sus ingredientes contribuye a una dieta saludable (*Institute of Medicine of the National Academy of Sciences, 1994*)
- Es similar en apariencia al alimento convencional (*Ministerio de Salud Canadá, 1998*)
- Logra demostrar científicamente que posee efectos beneficiosos para la salud sobre una o más funciones del organismo, más allá de sus propiedades nutricionales habituales, de modo tal que mejore el estado general de salud o reduzca el riesgo de alguna enfermedad o ambas cosas (*Definición operativa FUFOSE 1999: UE-ILSI Europe*)

Un punto vertiginoso en esta área, radica en que la declaración de funcionalidad que se le atribuya a cierto alimento o producto alimenticio debe estar previamente sustentada por evidencia científica conforme a lo establecido por organizaciones internacionales o nacionales -como la FDA (food and drug administration), la EFSA (European Food Safety Authority), o por los ministerios y secretarías de salud locales-. Ya que usualmente, el consumidor se encuentra en el mercado ante una nueva generación de productos y alimentos que desconoce y que en algunas ocasiones declaran propiedades inciertas. Esto, aunado a la falta de una definición consensuada de estos alimentos y un marco legal insuficiente que los regule hace que sea un campo blanco para muchos mitos. En ello radica la importancia de que el profesional de la salud (primordialmente el nutriólogo) se documente al respecto del tema para evitar declaraciones erróneas sobre un producto o un alimento ante la falta de un **rigor científico que sustente los beneficios** de su consumo³.

Por otra parte, antes de toda recomendación de consumo se debe tener un cuidado especial en el conocimiento de que los componentes del alimento que interesan o aquellos con capacidad “funcional” se encuentren presentes en **formas biodisponibles y que la dosis efectiva** se pueda alcanzar cuando estos se consumen dentro de un patrón de dieta típico o específico¹. Dosis, que inclusive podrían ser variables conforme al síntoma, padecimiento o enfermedad que se requiera tratar o prevenir.

Existen una amplia terminología para mencionar a este tipo de alimentos: Nutracéuticos, alimentos médicos, alimentos de diseño, vitalimentos, superalimentos, sustancias fitoquímicas y en algunos casos se incluyen a las hierbas o plantas medicinales. Sin embargo, es de suma importancia aclarar que un alimento funcional no es igual a un **nutracéutico**, ya que el primero no podría ser en ninguna circunstancia un compuesto que se vende en forma de cápsula u otro formato, mientras que los nutracéuticos se abarcan prácticamente cualquier componente bioactivo que presente un beneficio a la salud incluso a manera de suplemento y no solo como alimento³.

Estos componentes también conocidos como ingredientes funcionales son aquellos que le aportan el valor agregado al alimento gracias a su acción fisiológica el organismo. Y su posible efecto puede ser significativo o nulo conforme al resto de los hábitos de alimentación de una persona, es decir, su beneficio debe ser siempre evaluado bajo una visión completa de la dieta como conjunto, puesto que no son productos milagro que funcionen por sí mismos y deberán ser parte de una dieta correcta.

Los ingredientes funcionales pueden ser tanto:

- **Macronutrientes** como en el caso de los oligosacáridos (prebióticos), la fibra, los ácidos grasos y los aminoácidos
- **Micronutrientes** como en el caso de la vitamina D, el zinc, el enriquecimiento con tiamina, ácido fólico, calcio, etc
- **Microorganismos vivos** como en el caso de los probióticos y simbióticos (probióticos + prebióticos)
- **Sustancias químicas específicas** como los polifenoles, los fitoesteroles y fitoquímicos.

Y los grupos de población que pueden beneficiarse en mayor medida comprenden⁴:

- Personas con necesidades especiales o con requerimientos extraordinarios como los niños, las mujeres embarazadas, mujeres en edad reproductiva y los ancianos.
- Personas con requerimientos específicos debido a una enfermedad o un tratamiento farmacológico-médico presente: Diabetes, con uso frecuente de antibióticos, quimioterapia o radioterapia
- Personas con actividad física intensa o deportistas de alto rendimiento.
- Personas con enfermedades digestivas, renales, con alergias o intolerancias o los vegetarianos.

Hasta ahora los principales mecanismos estudiados por los cuales estos ingredientes actúan incluyen: i) La modificación de factores de transcripción para la síntesis de receptores o proteínas, ii) Limitación de ciertas rutas metabólicas y el metabolismo intermediario, iii) Modificación de la expresión o la estructura de genes, iv) Modificación el transporte de electrones mitocondrial y el estrés oxidativo y v) Modulación de la respuesta inmunológica humoral y celular, vi) Modulación de la respuesta metabólica al estrés, vii) Modificación de la microbiota intestinal y el ambiente intestinal (pH, producción de moco y glicocalix).⁵

3. ALIMENTOS FUNCIONALES EN GASTROENTEROLOGÍA.

En el ámbito de los alimentos funcionales las áreas más estudiadas comprenden: a) Su efecto en el crecimiento, desarrollo y metabolismo de sustratos, b) Sistema cardiovascular y cáncer, c) Fisiología, estructura y función gastrointestinal, d) Comportamiento e) Fisiología de hueso, articulaciones y piel, f) Sistema inmunológico y estrés oxidativo (envejecimiento)².

Hablando específicamente de salud digestiva, el consumo de un alimento funcional beneficia al huésped de una o varias maneras: Proporcionando sustratos específicos para la estructura y función celular, interactuando dinámicamente con el epitelio, la mucosa y la microbiota gastrointestinal, regulando el sistema inmunológico asociado al intestino y a la mucosa (sistema MALT y GALT), mediante regulación en la fisiología del hígado, regulando la inflamación y los mecanismos del estrés oxidación y a través de la producción de neuroquímicos (neurotransmisores) en el sistema nervioso entérico conocido actualmente como “el segundo cerebro”.⁶

Conforme a las declaraciones de funcionalidad, los alimentos funcionales podrían agruparse en 2 grandes categorías: a) Los alimentos diseñados para la incrementar la actividad de las vías de detoxificación hepática (fase I y fase II) y b) Los que ayudan al soporte de la función y la estructura gastrointestinal. De los primeros, los ingredientes funcionales que actúan vía fase I hepática se encuentran aquellos que incluyen riboflavina, niacina, piridoxina, ácido fólico, vitamina B12, glutatión, polifenoles, aminoácidos de cadena ramificada y fosfolípidos. Además de cofactores como la vitamina C, el selenio, cobre, zinc, manganeso, coenzima Q10, bioflavonoides⁷, silimarina⁸. Mientras que en la fase II podemos encontrar a los aminoácidos como la glicina, la taurina, la glutamina, ornitina y arginina, cisteína y la N-acetilcisteína⁹. Mientras que aquellos que hablan de estructura y función comprenden en mayor medida a las fibras, prebióticos, probióticos, simbióticos, ácidos grasos y polifenoles.

4. INGREDIENTES FUNCIONALES EN GASTROENTEROLOGÍA: PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS, FIBRA Y POLIFENOLES

En cuanto a los productos más estudiados para mejorar la estructura y la función intestinal se encuentra a los probióticos, los prebióticos, la fibra y los polifenoles.

Un **probiótico** se define como aquel producto alimenticio que contiene microorganismos viables y definidos en número suficiente como para modificar la microbiota intestinal mediante colonización o implantación de una cavidad del huésped y ejercer un beneficio a su salud al ser consumidos.¹⁰ Generalmente, los probióticos suelen encontrarse en alimentos lácteos fermentados, en yogurt y en derivados lácteos. Cabe mencionar que cada microorganismo debe formar parte de la flora intestinal humana normal y tiene funciones diferentes de acuerdo al tipo de cepa, especie y género al que pertenezca. Hecho que es preciso conocer antes de brindar recomendaciones específicas para su consumo.

Los **prebióticos** se definen como aquellos ingredientes de alimentos, que gracias a sus características fisicoquímicas tienen funciones semejantes a la fibra soluble, no son digeridos por completo en el estómago y el intestino humano, tienen un bajo contenido calórico y estimulan de forma selectiva el crecimiento de bacterias con actividad benéfica para el organismo. Los prebióticos más estudiados corresponden a la familia de la inulina, los fructo-oligosacáridos (FOS), los galactoligosacáridos, la lactulosa, xilo-oligosacáridos y los isomaltooligosacáridos. De manera natural, se encuentran en vegetales como puerros, plátanos, cebolla, espárrago, ajo, cebada, cacahuete, tomate, achicoria, alcachofa, dalia, ajos, y potencialmente en el agave. Gracias a sus características fisicoquímicas son solubles, altamente higroscópicos, tienen un sabor ligeramente dulce, y tienen capacidad humectante por lo que pueden ser encontrados como sustituto de grasa o edulcorantes en una gran variedad de alimentos como los productos de panificación, helados, geles, yogurt, productos lácteos, galletas, bebidas rehidratantes y fórmulas para nutrición enteral¹¹. A nivel boca, su funcionalidad se ha atribuido a un efecto cariostático, mientras que a nivel intestinal pueden modular el ecosistema intestinal a favor de la microbiota intestinal benéfica, protegiendo contra enfermedades gastrointestinales como la diarrea, la constipación y enfermedades inflamatorias. Cabe mencionar, que el consumo de prebióticos tiene un efecto directo sobre la motilidad gastrointestinal, permitiendo una mejor formación de bolo fecal y favoreciendo las deposiciones más suaves y frecuentes, además de que los productos de su metabolismo pueden ser transportados al hígado y a los tejidos periféricos induciendo cambios en el metabolismo intermediario; por lo que también han sido propuestos como auxiliares en la disminución de lípidos, glucosa en sangre e inclusive para el tratamiento de enfermedades como hígado graso, obesidad y encefalopatía hepática gracias a su capacidad de modificar la microbiota⁵.

La fibra dietética, se refiere a todo remanente de la pared celular de plantas (primordialmente polisacáridos) y al residuo de alimentos que resiste a la hidrólisis de enzimas endógenas humanas y es fermentado en el intestino grueso¹². La funcionalidad de la fibra radica en sus características reológicas, higroscópicas, su capacidad de absorción de ácidos orgánicos, intercambio de cationes, resistencia a la digestión, viscosidad, capacidad de fermenta-

ción y formación de “geles” en el intestino. De acuerdo a sus propiedades de solubilidad y a su función, la fibra dietética se ha clasificado como:

- *Fibra soluble*, cuando tiende a formar geles en su contacto con el agua y es fermentada por el colon. Incluye pectina, gomas, mucilagos y oligosacáridos y se encuentra principalmente en frutas y vegetales.
- *Fibra no soluble o insoluble*, cuando apenas sufre procesos fermentativos en el colon y tiene un mayor efecto en el tránsito intestinal y la formación del bolo fecal. Es representada por la lignina, la celulosa y la hemicelulosa y se encuentra principalmente en cereales y leguminosas.

Generalmente un mismo alimento puede contener ambos tipos de fibra, y se ha utilizado ampliamente como ingrediente funcional gracias a su capacidad de regular el vaciamiento gástrico, modular la absorción intestinal de ciertas sustancias, modificar el metabolismo de los esteroides, la liberación de ácidos grasos de cadena corta durante su fermentación, de reconstituir la microbiota intestinal, modificar el pH intestinal, la presión intraluminal e incidir en la formación y aumento del bolo fecal. Con respecto a ello, la Academia de Dietética Americana (ICDA) expresó su posición de consenso en cuanto a la evidencia publicada hasta el año 2008 para determinar que con un nivel de evidencia grado III “el consumo de fibra puede disminuir la presencia de constipación, y los síntomas de enfermedades como diverticulosis e intestino irritable. Sin embargo, falta evidencia para determinar el impacto real de su consumo debido a la complejidad y al costo de los estudios”.¹³ Por otra parte, también se ha determinado que el consumo de fibra disminuye el riesgo de cáncer de colon gracias a que durante la formación del bolo fecal, la fibra puede atrapar a su paso sustancias con potencial cancerígeno, disminuyendo su concentración y biodisponibilidad evitando así su contacto con el colonocito y la absorción intestinal. Además de que, cuando es fermentada se producen ácidos grasos de cadena corta que modifican el pH del colon disminuyendo la concentración de amonio libre intestinal, el cual se ha propuesto como un factor de riesgo para cáncer de colon. Estos mismos ácidos grasos (acetato, propionato y butirato) son además esenciales para el mantenimiento de las células de la mucosa del colon y del colonocito mismo.

Su recomendación de consumo es de 14 -15 gramos diariamente por cada 1000 kilocalorías consumidas⁹, o de 25 gramos/día para una mujer adulta y de 38 gramos día para el hombre proveniente de frutas, verduras, cereales integrales y leguminosas en una relación 3:1 (fibra soluble: insoluble). Esta recomendación no siempre es alcanzada a través del consumo de alimentos convencionales por lo que es uno de los ingredientes más frecuentemente añadido a los alimentos.

Los **polifenoles** son un grupo de sustancias químicas de más de 8000 compuestos diferentes que se encuentran en frutas y verduras, té, café, vino, vegetales, granos y plantas. Generalmente tienen una fuerte participación en darle color, sabor y aroma a los alimentos. Los más comúnmente estudiados son las isoflavonas, el ácido gálico, catequinas, flavononas, flavonoles, flavonoides, cumarinas, isocumarinas, curcuminas, taninos y quercetinas.^{14,15}

Gracias a su estructura química los polifenoles se han estudiado como posibles antineoplásicos, antiinflamatorios y como antioxidantes en el sistema digestivo y el organismo.

Un antioxidante, se define como una sustancia que, cuando está en bajas concentraciones retrasa o inhibe significativamente el estrés oxidativo o la oxidación de un sustrato¹⁶. El estrés oxidativo es un desequilibrio entre la disponibilidad de antioxidantes y la generación de radicales libres en un ser vivo. Los radicales libres, se llaman así porque en su estructura presentan “moléculas libres” que reaccionan fácilmente con el oxígeno o con algún otro electrón ocasionando reacciones químicas que lesionan las células de nuestro cuerpo, también denominadas como especies reactivas de oxígeno o EROS. Mientras que por su parte, los antioxidantes son moléculas que nuestro cuerpo produce internamente o que puede obtener del exterior (de los alimentos) para poder defender a nuestras células de moléculas consideradas como agresoras (EROS) evitando el daño celular¹⁷. Ya sea de manera preventiva (evitando formación de EROS), mediante atrapamiento (neutralizando EROS), mediante reparación de tejidos o por síntesis de novo (antioxidantes preventivos, antioxidantes de atrapamiento, antioxidantes reparadores y *de novo*).

Durante años se pensó que los polifenoles protegían a la célula solamente mediante la unión con radicales libres circulantes, este concepto ahora parece sobre simplificado, y se cree que la célula además responde a los polifenoles mediante receptores de enzimas que se convierten en señales de transducción celular y provocan una modificación en el estatus redox y en una cascada de reacciones dependientes que pueden retrasar el daño o disminuir el estatus pro-inflamatorio de enfermedades como: Crohn, colitis ulcerativa crónica idiopática, la esteatosis hepática y la esteatohepatitis. Por otro lado, los polifenoles podrían además funcionar como prooxidantes de células neoplásicas provocando apoptosis celular y previniendo el crecimiento tumoral.⁹ Algunos de los polifenoles hasta ahora estudiados en salud digestiva incluyen la curcumina, la rutina, la teobromina, la cafeína, los taninos, las isoflavonas, compuestos organosulfurados en el ajo, compuestos de la mostaza, el perejil, el jengibre¹⁸ y la pimienta^{19,20}. Se ha descrito que un americano promedio consume aproximadamente 1 gramo de polifenoles al día. Y más del 95% de estas sustancias son fermentadas por bacterias en el colon modificando además el tipo de microbiota intestinal. Por lo que esta área sin duda presenta todavía un gran reto por estudiar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crowe KM, Francis C, Greeley CO. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Functional Foods. J Acad Nutr Diet. 2013; 113:1096-1103.
2. Varela MV. Alimentos funcionales. En: Alimentos Funcionales y salud en las etapas infantil y juvenil. Aranceta J, Gil A. Edit. Panamericana, España. 2009, p.1-17

3. Santiago DMO, Handbook on functional properties of Philippine food. Food and agriculture organization from United Nations (FAO), 2008. 75 págs. <http://agris.fao.org/aos/records/PH2008000625>
4. Ashwell M. Concepts of Functional Foods. ILSI 2003 (en español) www.ilsa.org
5. Gómez Reyes E, Bueno Hernández N. Nutrimientos Funcionales Y Salud Gastrointestinal: Prebióticos, Fibra Dietética, Ácidos Grasos Y Aminoácidos. En: Gastroenterología. Villalobos Pérez, Valdovinos Díaz. Méndez Editores, 6ª edición. México 2012; 139: 993-998
6. Hanaway P, Turnbull L, Mullin G. An Overview of digestive, sensing, and immune functions of the gut. In: Integrative Gastroenterology, Mullin G. Oxford Press University, 2011; 3: 27-42.
7. Haid S, Novodomska A, Gentzsch J, et al. A Plant-Derived Flavonoid Inhibits Entry of All HCV Genotypes Into Human Hepatocytes. Gastroenterology 2012; 143: 213-222
8. Adeyemo H, Doi K, Rajender R, Kaplan DE. Impact of oral silymarin on virus- and non-virus-specific T-cell responses in chronic hepatitis C infection. Journal of Viral Hepatitis 2013; 20: 453-462
9. Lipski E. Functional Food for Digestive health and Disease. In: Integrative Gastroenterology, Mullin G. Oxford Press University, USA. 2011; 31: 287-308
10. Quigley E. Prebiotics and Probiotics: Their Role in the Management of Gastrointestinal Disorders in Adults. Nutr Clin Pract 2012; 27: 195-200
11. Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organization Guidelines 2011. 28 págs. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_20110116.pdf
12. Trowell H. Definition of dietary fiber and hypotheses that it is a protective factor in certain diseases. Am J Clin Nutr 1976; 29:417-427.
13. Slavin J. Position of the American Dietetic Association: Health Implications of dietary fiber. From the Association, J Am Diet Assoc 2008; 108: 1716-1731. En: <http://www.eatright.org/ada/files/Fibernp.pdf>
14. Scalbert A, Johnson T, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. Am J Clin Nutr 2005; 81(suppl):215S-7S.
15. Ross JA, Christine MK. Dietary Flavonoids: Bioavailability, metabolic effects and safety. Ann Rev Nutr 2002; 22:19-34.
16. Halliwell B. Antioxidants: the basics- what they are and how evaluate them. Adv Pharmacol 1997; 38: 3- 20.
17. Niki E. Assesment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. Free Radic Biol Med 2010; 49: 503- 515.
18. Sabina EP, Pragasaam SJ, Kumar S, Rasool M. 6-Gingerol, an active ingredient of ginger, protects acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2011; 9 (11): 1264-1269.
19. Machado SR, Parise ER, de Carvalho L. Coffe has hepatoprotective benefits in Brazilian patients with chronic hepatitis C even in lower daily consumption than in American and European populations. Braz J Infect Dis 2013; (13): S1413-8670 [Epub ahead of print]
20. Furtado KS, Polletini J, Dias MC, Rodrigues MA, Barbisan LF. Prevention of rat liver fibrosis and carcinogenesis by coffe and caffeine. Food Chem Toxicol. 2013; 64C:20-26. [Epub ahead of print]

FIBRA Y SU EFECTO EN LA SALUD BASADA EN EVIDENCIA

MCS Elisa Gómez Reyes, NC
MCS Ana Bertha Pérez Lizaur, NC

1. EMERGENCIA DEL CONCEPTO Y PRIMERAS HIPÓTESIS

Existen una serie de definiciones de fibra dietética basadas en el método analítico para su determinación, su naturaleza no digerible, su origen vegetal, su acción fisiológica y sus efectos en la salud.¹ Sin embargo, el concepto de fibra dietética, surge en el año de 1953 cuando el inglés Hipsley acuña el término para mencionar a los componentes de la pared celular de plantas no digeribles y a aquellos “hidratos de carbono no disponibles” para el humano. Dicha definición fue retomada por Hugo Trowell en 1976 al reconocer que existen otros componentes de las plantas distintas a la pared celular como los mucílagos y los polisacáridos que no son hidrolizadas por enzimas humanas y propone ampliar el término “a todo remanente de la pared celular de plantas y a todo residuo de alimentos –primordialmente hidratos de carbono que resiste a la hidrólisis de enzimas endógenas humanas”^{2,3} y es fermentado en el intestino grueso. Por su parte, el médico irlandés Denis Burkitt en un estudio ecológico publicado en 1972, relaciona el consumo de fibra con un efecto benéfico en la salud mediante la asociación de los cambios en el suministro de cereales integrales, trigo y papa entre los años 1770 -1970 en Inglaterra y Gales con la prevalencia de enfermedades como cardiopatía isquémica, diabetes *mellitus* y obesidad y elabora las primeras hipótesis que establecen relación entre el alto consumo de fibra, enfermedad diverticular y cáncer de colon gracias a sus observaciones de baja prevalencia en habitantes del sur de África para dichas enfermedades.⁴

2. PROPIEDADES FISIOLÓGICAS Y SU EFECTO EN LA SALUD

El término fibra, sin duda se refiere a un grupo de sustancias complejas que a su paso por el tubo digestivo presentan cierta funcionalidad gracias a sus características de viscosidad (formación de geles), fermentabilidad, a sus propiedades reológicas, higroscópicas, su capacidad de absorción de ácidos orgánicos, intercambiar cationes y su resistencia a la digestión. En promedio 1 gramo de fibra aporta entre 3.4 -4 kcal/gramo, y para fines prácticos y de acuerdo a sus propiedades de solubilidad, la fibra dietética se ha clasificado como⁵:

- *Fibra soluble*, cuando tiende a formar geles en su contacto con el agua y es fermentada por el colon. Incluye pectina, gomas, mucílagos y oligosacáridos y se encuentra principalmente en frutas y vegetales.
- *Fibra no soluble o insoluble*, cuando apenas sufre procesos fermentativos en el colon y tiene un mayor efecto en el tránsito intestinal y la formación del bolo fecal. Es representada por la lignina, la celulosa y la hemicelulosa y se encuentra principalmente en cereales y leguminosas.

Cabe destacar que un mismo alimento puede contener ambos tipos de fibra y que su capacidad conjunta de regular el vaciamiento gástrico, modular la absorción intestinal, modificar el metabolismo de esteroides, la liberación de ácidos grasos de cadena corta durante su fermentación, reforestar la microbiota intestinal, modificar el PH, la presión intraluminal e incidir en la formación y aumento del bolo fecal; es la base de la evidencia científica que permite explicar el mecanismo por el cual el consumo de fibra influye de forma positiva para la prevención y tratamiento de enfermedades del sistema digestivo, enfermedades metabólicas y del sistema cardiovascular.

De tal forma, que en la American Dietetic Association, expresó su posición en cuanto a la evidencia publicada hasta el año 2008 para clasificar las implicaciones en salud que conlleva un adecuado consumo de fibra⁶. (**Tabla 1**)

3. FIBRA Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO

3.1. Síndrome de Intestino Irritable

El síndrome de intestino irritable (SIR) es una enfermedad gastrointestinal funcional caracterizada por episodios recurrentes de dolor abdominal, alteraciones en la digestión y el hábito intestinal. La etiología del SIR es hasta cierto punto desconocida, aunque la mayoría de los pacientes consideran a la dieta como un factor causal y suelen modificar su dieta inclusive sin consulta previa de un especialista. Entre las principales recomendaciones dietéticas para su tratamiento se encuentra el aumento en el consumo de alimentos ricos en fibra o la adición de fibra como suplemento. Sin embargo, resultados de revisiones sistemáticas en cuanto a su efecto en el alivio de los síntomas y dolor asociados al SIR son inconsistentes, en parte por la heterogeneidad en cuanto al tipo de fibra utilizada como intervención. Dicha distinción es importante, ya que mientras la fibra soluble se relaciona con el alivio de síntomas tales como la constipación, el aumento en el tránsito intestinal y la disminución en la presión intraluminal. La fibra insoluble se ha relacionado incluso con el agravamiento en los síntomas, el aumento en la presión intraluminal, aumento en el bolo fecal y retardo en el vaciamiento gástrico. Por otra parte, en un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados, se encontró que el consumo de fibra dietética en general disminuye los síntomas del SIR y principalmente la fibra de tipo soluble mejora la constipación- pero no el dolor ni la flatulencia- mientras que el consumo de fibra insoluble derivada de cereales empeoraba en algunos casos aunque no de manera significativa comparados con placebo.^{6,7}

3.2. Enfermedad diverticular y enfermedad inflamatoria intestinal

En el año de 1928, Spriggs y colaboradores recomendó por vez primera el consumo de una dieta alta en fibra para el tratamiento de la diverticulosis. Sin embargo, no es sino hasta 1960 que dicha recomendación toma revuelo en Gran Bretaña y en Estados Unidos de donde surgen una serie de estudios enfocados en el tratamiento del dolor, la disminución en complicaciones y cirugía por diverticulosis. En un estudio realizado en simios por Brodibb y colaboradores se demostró que la presión colónica intraluminal aumenta conforme el contenido de fibra de la dieta disminuye incrementando el riesgo para la formación de divertículos.⁸ Además de que se ha demostrado que en aquellos pacientes con enfermedad diverticular establecida el consumo de fibra aumenta la peristalsis intestinal ocasionando contracciones menos forzadas e impidiendo la progresión de la enfermedad. Es decir, si bien los divertículos ya formados no se resuelven se puede limitar la progresión de la enfermedad con una dieta rica en fibra. En cuanto a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se ha propuesto que el consumo de fibra soluble y prebióticos puede mejorar la sintomatología de la enfermedad, ya que al ser consumida aumenta el número de bifidobacterias y modifica la estructura y función de las microvellosidades intestinales.⁹

3.3. Cáncer de colon y cáncer de mama

Las primeras hipótesis acerca de la relación entre consumo de fibra y cáncer de colon fueron propuestas por Denis Burkitt en la década de 1960 gracias a sus observaciones en la Uganda rural, a la baja prevalencia de cáncer de colon entre sus pobladores y el alto consumo de fibra de los mismos. Este autor, al igual que Spiller y Freeman, (1981) propone que el consumo de fibra protege al intestino gracias a que durante la formación del bolo fecal la fibra puede atrapar a su paso sustancias con potencial cancerígeno, disminuyendo su concentración y biodisponibilidad evitando así su contacto con el colonocito y la absorción intestinal. Por otra parte, es también conocido que durante la fermentación de la fibra, se liberan ácidos grasos de cadena corta que modifican el pH colónico disminuyendo la concentración de amonio libre intestinal, el cual se ha propuesto como un factor de riesgo para Cáncer de colon¹⁰. Por otra parte, en un estudio comparativo entre un área de alta y baja incidencia de cáncer de colon (Copenhague y Kuopio respectivamente) se encontró que el consumo de fibra era significativamente mayor en la región de baja incidencia y se propuso que dicho efecto es gracias a que la fibra se une a los ácidos biliares secretados en el intestino, aumentando su excreción fecal y por tanto su recambio a nivel hepático.¹¹ Además de que al regular el tiempo del tránsito intestinal, se favorece la microbiota intestinal deseable y disminuye la colonización de bacterias patógenas. No obstante, estudios posteriores no han sido concluyentes, ya que en aquellos países con baja incidencia de cáncer de colon, el consumo de grasa, azúcares refinados, proteína animal y colesterol suele ser menor confundiendo así los resultados. En el seguimiento de una gran cohorte por varios institutos nacionales de Salud de la Unión Americana, se encontró que en 6 diferentes estados el consumo de fibra oscilaba entre 6.6.- 15.9 g/día (percentil 10 al 90) sin asociarse de manera significativa a la incidencia de cáncer colorectal

ajustado por edad, actividad física, tabaquismo, menopausia, consumo de energía, calcio, folatos y carne roja. (RR=0.99, IC 95%: 0.85-1.15, p=0.96 para la tendencia). Sin embargo, al realizar un análisis comparativo de las diferentes fuentes de fibra; se encontró que la fibra derivada de cereales integrales guarda una relación inversamente proporcional al cáncer de colon (RR=0.86, IC 95%: 0.76-0.98, p= 0.01) y de recto (RR=0.79, IC 95%: 0.70-0.89, p<0.001).

A su vez, en un análisis conjunto de 23 estudios de casos y controles; (Trock, et al) solamente 15 demostraron un efecto benéfico del alto consumo de fibra con una razón de momios de 0.57 (95% IC: 0.50 a 0.64) para riesgo de cáncer colorectal en el subgrupo de mayor consumo comparado con el subgrupo de menor consumo. Sin embargo, estudios recientes no soportan dicha relación entre consumo de fibra y prevención de Ca de colon;¹² de tal manera que Park y colaboradores realizó un análisis ajustado de 13 estudios de cohortes prospectivas sin encontrar efecto alguno y en una revisión de ensayos clínicos de la base Cochrane se concluye que el incremento en el consumo de fibra, no reduce la incidencia o la recurrencia de adenomas y pólipos por un periodo de 2 a 4 años de seguimiento.

En cuanto al cáncer de mama, es bien conocido que el porcentaje de grasa y la producción hormonal de estrógenos, progesterona e insulina pueden modificar el riesgo de cáncer. Se ha hipotetizado que el consumo de fibra puede disminuir este riesgo gracias a la modulación en el metabolismo de ciertas hormonas, esto gracias a estudios que demuestran que en mujeres con dietas vegetarianas excretan una mayor cantidad de estrógenos en las heces fecales y sus niveles plasmáticos de estrógenos son menores en comparación con mujeres con dietas que obtienen la proteína de fuentes animales.¹³

4. FIBRA Y SU EFECTO EN ENFERMEDADES METABÓLICAS

4.1. Obesidad

Conforme a lo reportado por la última encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México (2006) la presencia de sobrepeso y obesidad es un problema de salud Pública que afecta alrededor del 70% de la población adulta y se asocia a enfermedades metabólicas, cardiovasculares y a un incremento en los costos de Salud¹⁴. En cuanto al efecto del consumo de fibra sobre esta enfermedad, Brundell y Burley proponen que su consumo provoca un aumento en la sensación de saciedad debido a la distensión abdominal, disminuyendo la cantidad de comida ingerida y retardando el vaciamiento gástrico y el tiempo en que aparece la sensación de apetito¹⁵, además de su efecto modulador en la absorción de macronutrientes retardando la absorción de grasa. Por otra parte, los alimentos ricos en fibra suelen ser de baja densidad energética e índice glucémico y requieren un mayor tiempo de masticación por parte del comensal. En un estudio de Burton-Freeman se encontró que las mujeres son más sensibles que los hombres al consumo de fibra, ocasionando una respuesta diferenciada en la liberación de colecistoquinina y proponen que existen diferentes mecanismos diferentes reguladores de la

sensación de hambre/saciedad conforme al sexo ¹⁶. A su vez, diversos autores afirman que la influencia del consumo de fibra sobre el peso corporal no es un evento directo sino multifactorial que incluye cambios en el estilo de vida. Ya que en varios estudios epidemiológicos, aquellos sujetos que refieren un mayor consumo de fibra suelen ser sujetos con un estilo de vida más saludable, mayor actividad física, menor consumo de energía, de grasas saturadas y alcohol.¹⁷

4.3. Dislipidemia

En cuanto a lípidos séricos, existe cierto debate en cuanto a la magnitud de cambio provocado por el consumo de fibra. De tal forma que en estudios publicados con diferentes tipos de fibra, la disminución del colesterol total sérico varía entre un 0 a un 18% con fibra de avena, en un 16 a 5% en los que utilizan pectina, y de 17 a 4% con goma guar. Dicha variabilidad se debe en gran medida a las diferencias metodológicas, poblacionales y dietéticas de los estudios publicados; así como a los diferentes tipos de fibra utilizados. De acuerdo a un meta-análisis de 67 ensayos clínicos, el consumo desde 2 hasta 10 g de fibra soluble por día se asocia a una disminución significativa en colesterol total y c-LDL en el 60-70% de los ensayos; sin embargo, no se puede observar un efecto claro en el nivel sérico de c-HDL y triglicéridos. En dicho estudio, la magnitud de cambio se considera de poco impacto clínico, ya que cada gramo de fibra soluble ingerido se asocia a una reducción de solo 0.75 mg/dL en la concentración de c-LDL; lo cual traducido a alimentos significa que consumir 3 gramos de fibra soluble/día proveniente de 3 manzanas o de 3 porciones de avena de 28 gramos disminuirá el c-LDL en un 2% solamente (5 mg/dL), y se sugiere al consumo de psyllum como el más efectivo entre las fibras solubles en cuanto a disminución de lípidos séricos ¹⁸. Por otro lado, existe discrepancia en cuanto al hecho de que aquellos sujetos con hipercolesterolemia respondan de manera incrementada al consumo de fibra comparados con aquellos sujetos sanos. En cuanto a los mecanismos de acción, se ha propuesto que el consumo de fibra sobre todo del tipo soluble, puede atrapar los ácidos biliares o el colesterol durante la formación de micelas intraluminal, aumentando el recambio hepático de colesterol y la excreción del mismo. A su vez, se ha propuesto que el consumo de fibra soluble inhibe la formación de ácidos grasos en el hígado gracias al efecto que tienen los ácidos grasos de cadena corta sobre el mismo. Además de que se ha observado que el consumo de alimentos ricos en fibra, está asociado a patrones de dieta más saludables, una dieta baja en grasa saturada, colesterol y ácidos grasos trans, un mayor consumo de minerales, folatos, y antioxidantes ¹⁹.

4.4. Diabetes Mellitus

En cuanto a la resistencia a la insulina, se ha propuesto que el consumo de fibra podría disminuirla gracias a su capacidad de retardar la absorción de nutrientes intestinales y de glucosa, y a la modulación de la glicemia que conlleva a su vez a una reducción en el nivel de triglicéridos en sangre. En cuanto de alimentos se trata, el consumo de granos y cereales integrales ha sido el más relacionado con la modulación en el metabolismo de la glucosa, ya que poseen un menor índice glucémico gracias a sus propiedades físicas

y a efecto modulador en el vaciamiento gástrico, digestión y absorción intestinal. Estudios realizados con sujetos tanto sanos como enfermos, han demostrado que el alto consumo de alimentos de bajo índice glucémico se asocia a una menor concentración de colesterol LDL, menor riesgo de enfermedades del corazón, hemoglobina glucosilada, y a una menor excreción de péptido C urinario como marcador de la producción de insulina por las células Beta pancreáticas. En un reciente ensayo clínico con niños latinos se demostró que aquellos que incrementaron su consumo de fibra disminuyeron en un 2% su tejido adiposo ²⁰. Por su parte Wursch & Pi-Sunyer reportan que la adición de beta glucanos a los cereales disminuye en un 50% el pico glicémico provocado durante su consumo. Además de que los cereales ricos en fibra, suelen ser alimentos ricos en magnesio y cromo que también se han asociado de forma inversa con la resistencia a la insulina ²¹.

5. FIBRA Y SU EFECTO EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

De acuerdo a estudios epidemiológicos y a ensayos clínicos controlados, el consumo de fibra dietética específicamente del tipo soluble, se ha asociado a una disminución de entre un 20 y un 40% en el riesgo de enfermedad coronaria, aterosclerosis y otras enfermedades de tipo cardiovascular²². Entre los mecanismos propuestos se encuentra la reducción en la concentración de colesterol, la presión arterial sanguínea, la glicemia y la resistencia a la insulina. Además, también se ha propuesto una relación inversamente proporcional entre el consumo de fibra y marcadores de inflamación endotelial como la proteína C reactiva ²³. Resultados de la encuesta nacional de Nutrición en Estados Unidos del año 2000, demostraron que aquellos sujetos con niveles menores proteína C reactiva eran aquellos sujetos con mayor consumo de fibra, menor presencia de obesidad, menor prevalencia de tabaquismo y mayor nivel educativo. No obstante, su consumo de grasa, alcohol, y consumo de energía total era mayor ²⁴. En un estudio de cohorte realizado por Merchant en hombres adultos, se encontró una asociación inversamente proporcional entre el consumo de fibra derivado de cereales y el riesgo de enfermedad arterial periférica independientemente de la edad, peso, consumo de vitaminas, magnesio, lípidos, frutas y verduras ²⁵. Estos resultados son concordantes con estudios realizados por Donan et al., (1993), Katsoyanni, et al., (1991) y Tornwall et al., (2000) que proponen que dicho efecto protector es gracias al efecto hipolipemiante de la fibra soluble y a la disminución en el inhibidor de activación de plasminógeno y al factor VII en la cascada de coagulación. Entre las organizaciones internacionales de regulación alimentaria, la FDA (food & drugs administration) fue una de las primeras en reconocer el papel de la fibra en la reducción de riesgo de enfermedades cardiovasculares; de tal manera que en el año 1997 determinó como dosis efectiva el consumo de 4 porciones de alimentos o productos alimenticios que contengan 0.75 g de β -glucanos o 1.78 g de psyllum por porción; y que aquellos productos que cumplan con esta característica y además sean bajos en grasa y azúcar podrán añadir en su etiquetado una leyenda alusiva a su efecto en la disminución del riesgo de enfermedad coronaria. Basado en estas recomendaciones, Jenkins et al, (2002) comparó la eficacia de una dieta suplementada

con 8 g de fibra soluble (β -glucano y psyllum) contra una dieta estándar baja en grasa ($\leq 25\%$) y colesterol (≤ 150 mg/día) durante un mes y los resultados demuestran una disminución pequeña, pero significativa en los niveles de colesterol total, HLD, apolipoproteína B:A-I y una disminución en el riesgo de enfermedad cardíaca en un $4.2 \pm 1.4\%$ ($p=0.003$) conforme a la ecuación de Framingham²⁶. No se demostró un efecto en la presión arterial de dichos sujetos. Dichos resultados, son consistentes con el Nurses Health Study, en el cual se dió seguimiento a más de 70 mil mujeres adultas durante 10 años y demuestra una asociación inversa entre el consumo de cereales integrales y el riesgo de enfermedad coronaria independientemente del peso, el uso de hormonas, el consumo de alcohol, multivitamínicos, consumo de aspirina, actividad física y consumo de grasa ²⁷.

6. RECOMENDACIONES DE CONSUMO Y EVENTOS ADVERSOS

De acuerdo a lo expresado por el Institute of Medicine (IOM) la recomendación general para de consumo de fibra por día, va en relación directa con el consumo de kilocalorías totales, misma que puede ir variando conforme a la edad, a saber¹³:

- 14 g por cada 1000 kilocalorías de energía consumida a partir del año de edad, mediante la regla de “5 + la edad”, por ejemplo para un niño de 3 años puede ser 3+5 = 8 gramos/día
- 25 gramos/día para la mujer y de 38 gramos/día para el hombre de 19 a 50 años y con dieta promedio de 2000 kcal
- 28 gramos/día para la mujer embarazada y 29 gramos/día para la mujer lactante
- 21 gramos/día para la mujer y 30 gramos/día para el hombre mayor a 51 años de edad

Esto derivado primordialmente de frutas, verduras, cereales integrales y leguminosas como un componente esencial para lograr un estilo de vida saludable²⁸. Dicho consumo debe guardar una relación 3:1 en cuanto a fibra soluble: insoluble, de los cuales el departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés) recomienda un consumo de entre 6 y 11 porciones de cereales y derivados de granos. Por su parte, la norma oficial mexicana y el plato del buen comer recomienda que en cada tiempo de alimentación se incluya por lo menos un alimento del grupo de frutas y verduras y un alimento del grupo de cereales integrales y que a lo largo del día esto sea combinado con leguminosas²⁹.Una revisión de más de 100 estudios en el cual se evaluó el efecto del consumo de fibra en el hábito intestinal, sugiere que aunque todas las fuentes de fibra pueden incrementar el gasto fecal, esto puede variar conforme a las fuentes. Por ejemplo, el consumo de alimentos ricos en pectina (fibra soluble encontrada en frutas como la manzana) puede incrementar el peso fecal en 1.3 gramos por cada gramo de fibra consumida. Mientras que el consumo de fibra como el salvado de trigo (fibra insoluble) puede incrementar el peso fecal en 5.7 gramos por cada gramo de fibra consumida¹³.

Es importante remarcar que aunque el nivel máximo tolerable para el consumo de fibra no se ha establecido con precisión, un exceso en su consumo puede dificultar la absorción de vitaminas, minerales, proteínas y energía; además de efectos secundarios tales como flatulencia, distensión abdominal, dolor e inclusive diarrea.

Tabla 1. Análisis de evidencia de las Implicaciones en Salud que conlleva el consumo de fibra conforme a lo establecido por la American Dietetic Association (ADA)

	Declaración de la Evidencia
Enfermedad Cardiovascular	Grado II: El consumo de alimentos y suplementos ricos en fibra puede disminuir la presión arterial, mejorar la concentración de lípidos séricos y reducir marcadores de inflamación endotelial. El beneficio puede ocurrir mediante un consumo de 12 a 33 gramos/día si proviene de alimentos o mayor a 42.5 g/día si es de suplementos.
Función intestinal	Grado III: El consumo de fibra puede disminuir la presencia de constipación, y los síntomas de enfermedades como diverticulosis e intestino irritable. Sin embargo, falta evidencia para determinar el impacto real de su consumo debido a la complejidad y al costo de los estudios
Control de peso	Grado III. El consumo de fibra ayuda a perder peso si se ingiere en cantidades de hasta 20-27 gramos/día.
Diabetes	Grado III: Existe relación entre el consumo de una dieta rica en fibra (30-50 g/día) y una menor glicemia si se compara con una dieta baja en fibra. El consumo de 10 a 29 g de fibra como suplemento puede beneficiar el control glicémico en pacientes con Diabetes.
Cáncer	Nivel no determinado. Los estudios son inconsistentes aunque el efecto benéfico es biológicamente plausible.

¹Grado I – Buen nivel de evidencia. Grado II – Evidencia adecuada. Nivel III – Evidencia limitada. Nivel IV – Opinión de expertos. Nivel V – No determinado por falta de evidencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Champ M, Langkilde, AM, Brouns F, Kettlitz B, Mollet Y. Advances in dietary fibre characterisation. Definition of dietary fibre, physiological relevance, health benefits and analytical aspects Nutrition Research Reviews. 2003; 16(1):71-82.
2. Dietary reference intakes: proposed definition of dietary fiber. Panel on the definition of dietary fiber, standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, Food and Nutrition Board. 2001; ISBN: 0-309-56549-9, pág 74. En: <http://www.nap.edu/catalog/10161.html>
3. Burkitt D. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Diseases of the colon and rectum 1993; 36(11): 1071-1082.

4. Trowell H. Definition of dietary fiber and hypotheses that it is a protective factor in certain diseases. *Am J Clin Nutr* 1976; 29:417-427.
5. Eastwood MA, Morris ER. Physical properties of dietary fiber that influence physiological function: A model for polymers along the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:436-42.
6. Position of the American Dietetic Association. From the Association, *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1716-1731. En: <http://www.eatright.org/ada/files/Fibernp.pdf>
7. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, Hoes AW, De Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-251.
8. Kok-Yang T, Seow-Choen F. Fiber and colorectal diseases: separating fact from fiction. *World J Gastroenterol* 2007;13(31):4161-4167.
9. Spiller GA, Freeman HJ. Recent advances in dietary fiber and colorectal Cancer. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1145-1152.
10. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, Kamm NA; Knight SC, Forbes A. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55:348-55.
11. Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar A, Kipnis V, Hollenbeck A, Leitzmann AF, Thompson F. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1353-60.
12. Spiller GA, Freeman HJ. Recent advances in dietary fiber and colorectal Cancer. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1145-1152.
13. Tan KY, Seow-Chen F. Fiber and colorectal diseases: separating Fact from fiction. *World J Gastroenterol* 2007; 13(31):4161-4167. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/1461.asp>
14. Willis HJ, Slavin JL. Dietary fiber. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. Ross AC, Caballero B, Cousins R, et al. 11 edición, USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2014, 3: 58-63.
15. Olaiz F, Rivera D, Samah L, Rojas R, Villalpando H, Hernández A, Sepúlveda A. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca México. Disponible en: <http://www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf>
16. Burley, V. J., Paul, A. W. & Blundell, J. E. (1993) Influence of a high-fibre food (mycoprotein) on appetite: effects on satiation (within meals) and satiety (following meals). *Eur. J. Clin. Nutr.* 47: 409-418
17. Burton-Freeman B. Dietary Fiber and energy regulation. *J Nutr* 2000; 130: 272S-275S.
18. Stone NJ, Kushner R. Effects of dietary modification to reduce vascular risks and treatment of obesity. *Cardio Clin* 2003; 21:415-433.
19. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30 - 42.
20. Castro I, Barroso LP, Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 32- 40
21. Ventura E, Davis J, Byrd-Williams C; Alexander C, McClain A; Lane A, Spruijt-Metz D, Weigensberg M, Goran M. Reduction in Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus in Response to a Low-Sugar, High-Fiber Dietary Intervention in Overweight Latino Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(4):320-327
22. Wursch P, Pi-Sunyer FX. The role of viscous soluble fiber in the metabolic control of diabetes. A review with special emphasis on cereals rich in beta glucan. *Diabetes Care* 1997; 20(11):1774-80
23. Jacobs DR, Gallaher DD. Whole grain intake and cardiovascular disease: a review. *Curr Atheroscl Rep* 2004; 6(6):415-23.
24. Yunsheng Ma, Jennifer A Griffith, Lisa Chasan-Taber, Barbara C Olendzki, Elizabeth Jackson, Edward J Stanek, III, Wenjun Li, Sherry L Pagoto, Andrea R Hafner and Ira S Ockene. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 760-766.
25. Umed AA, Ford EA, Mokdad AH. Dietary Fiber and C-Reactive Protein: Findings from National Health and Nutrition Examination Survey Data. *J Nutr* 2004; 134: 1181-1185.
26. Merchant AT, Hu FB, Spiegelman D, Willett W, Rimm EB, Ascherio A. Dietary Fiber Reduces Peripheral Arterial Disease Risk in Men *Nutr.* 133: 3658-3663, 2003.
27. Jenkins D, Kendall CW, Vuksan V, Vidgen E, Parker T, Faulkner D, Mehling CC, Garsetti M, Testolin G, Cunnane SC, Ryan MA, Corey PN. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and drug Administration for a claim for health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:834-9.
28. Liu S, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE, Hennekens CH, Willett WC. Whole grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:412-9.
29. Position of the American Dietetic Association: Health Implications of Dietary Fiber. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(10):1716-1731.
30. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-SSA2-043-2002, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. En: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/p043ssa202.html>

ALIMENTACIÓN ENTERAL Y PARENTERAL ¿A QUIÉN, CUÁNDO, CÓMO Y CUÁL?

Dr. Carlos Torruco Sotelo

INTRODUCCIÓN

El propósito fundamental de la nutrición enteral y la nutrición parenteral es proporcionar a los pacientes nutrientes esenciales para mantener sus componentes estructurales y ayudar al desarrollo físico, cuando la nutrición por la vía oral no es posible o es insuficiente.

La historia de la nutrición enteral se remonta al año 1550 AC, cuando los antiguos egipcios utilizaron enemas rectales a base de vino, leche, trigo y cebada con el propósito de aportar nutrientes o como remedios medicinales a los enfermos. La historia de la nutrición parenteral es menos antigua, iniciándose entre los años 1091 al 1161 DC en Sevilla, España, con los primeros intentos por parte del cirujano árabe Ibn Zuhr de nutrir humanos mediante el uso de agujas de plata.¹

A partir de entonces ha habido grandes progresos tanto en el entendimiento de las consecuencias nocivas de la malnutrición en los seres humanos, como en los métodos utilizados para el soporte nutricional de los enfermos.

Actualmente sabemos que la desnutrición afecta al 30 – 50% de los pacientes hospitalizados,² y ocurre a lo largo de una línea continua que incluye una ingesta de alimentos inadecuada y/o requerimientos energéticos aumentados, además de una absorción, transporte y utilización alterados de los nutrientes. Recientemente la desnutrición ha sido definida con criterios específicos y agrupada en tres clases diferentes (desnutrición asociada a ayuno, desnutrición relacionada en enfermedad crónica y desnutrición relacionada a enfermedad/lesión aguda), cada uno con un trasfondo fisiopatológico diferente y, posiblemente, metas terapéuticas diferentes.^{3, 4}

Por lo anterior, cada día se reconoce más la importancia de la terapia de soporte nutricional en los pacientes hospitalizados, críticamente enfermos o no.

El soporte nutricional se puede dar en varias formas, prefiriéndose siempre que sea posible, la vía más simple y menos invasiva para mejorar la ingesta

de nutrientes. Las formas en las que se puede dar el soporte nutricional son las siguientes: con modificaciones en la dieta, mediante el uso de suplementos nutricionales por la vía oral, con nutrición enteral y, finalmente, mediante nutrición parenteral.⁵ En este capítulo recorreremos en orden algunas de las preguntas más frecuentes e importantes con las que nos encontramos día a día, respecto al apoyo nutricional de los pacientes hospitalizados.

¿A QUIÉN Y CUÁNDO?

El soporte nutricional no solo beneficia a los pacientes desnutridos, sino también a aquellos que por cualquier padecimiento estén en riesgo de estarlo, por ejemplo, los pacientes con pérdidas excesivas de nutrientes (vómito prolongado, diarrea, presencia de fistulas enterocutáneas, etc), o los pacientes con requerimientos altos de nutrientes (estrés postquirúrgico, trauma, infecciones graves, enfermedades metabólicas, úlceras por decúbito prolongado, etc).⁶ Debido a lo anterior, la Sociedad Americana para la Nutrición Parenteral y Enteral (A.S.P.E.N., por sus siglas en inglés) y la Sociedad Británica de Gastroenterología recomiendan que, en pacientes que no se encuentran críticamente enfermos, se deberá iniciar soporte nutricional especializado en aquellos que han tenido una ingesta oral inadecuada por más de 5 a 7 días, o en aquellos en los que se espera que la tengan por un periodo mayor de 5 a 7 días.^{7, 8}

En los pacientes críticamente enfermos, los lineamientos de la A.S.P.E.N., la Sociedad de Medicina Crítica, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo, y otras varias sociedades alrededor del mundo coinciden en que se inicie el soporte nutricional de manera temprana (dentro de las primeras 24 a 48 horas después de su ingreso a la terapia intensiva), una vez que se haya alcanzado la estabilidad hemodinámica.⁹⁻¹³

En cuanto a los pacientes postquirúrgicos, en aquellos con diagnóstico de desnutrición grave se recomienda el inicio del soporte nutricional en aquellos que no toleren por vía oral el 100% de sus requerimientos en 1 a 2 días posteriores a la cirugía, en los pacientes con desnutrición moderada se recomienda iniciarlo después de los 3 a 5 días y, en los pacientes sin desnutrición, se debe de iniciar el soporte nutricional si no tienen sus requerimientos completos por vía oral después de 7 días.⁸ La Sociedad para la Recuperación Avanzada Posterior a la Cirugía (E.R.A.S. por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo y la Asociación Internacional para el Metabolismo Quirúrgico y Nutrición, basados en la evidencia científica más reciente, proponen un enfoque más agresivo en cuanto a la nutrición pre y postoperatoria de los pacientes sometidos a pancreaticoduodenectomías, cirugías de colon y de recto o piso pélvico, dentro del que se encuentra la administración 2 horas previas al evento quirúrgico de soluciones concentradas de carbohidratos (400 ml de solución de maltodextrina al 12.5%) por vía oral, combinado con el inicio temprano de dieta vía oral posterior a la cirugía, mismo que puede ser tan temprano como la ingesta de líquidos inmediatamente después de la recuperación anestésica y posteriormente

dieta a libre demanda (para las cirugías de colon), como un avance un poco más gradual, alcanzando los requerimientos de los pacientes en un lapso no mayor a 3 a 4 días (para las pancreaticoduodenectomías).¹⁴⁻¹⁶

¿CÓMO?

Como se mencionó previamente, una vez que se ha decidido iniciar el soporte nutricional se debe empezar con las formas más simples y menos invasivas y, en caso de no poderse alcanzar las metas nutrimentales, optarse por formas más invasivas.

Cuando por alguna razón, ya sea mecánica o funcional, no es posible o seguro nutrir a los pacientes por la vía oral, se optará por el uso de nutrición enteral a través de sondas (si el intestino tiene la capacidad de ser utilizado) o, por nutrición parenteral.

Dependiendo del tipo de paciente, del tiempo que el tracto gastrointestinal no ha sido utilizado, o del riesgo de que el paciente desarrolle un Síndrome de Realimentación, se iniciará con un aporte bajo de kilocalorías, el cual se irá incrementando paulatinamente hasta alcanzarse el aporte de calorías adecuado para el paciente en cuestión.

A continuación se explica de manera breve en qué consisten cada una de las formas de apoyo nutricional de las que disponemos actualmente:

- 1. Modificaciones en la dieta:** se utilizan alimentos con altos contenidos energéticos y proteicos, fortificando una dieta ordinaria con polvos de leche descremada o con crema, agregando colaciones o simplemente mediante la modificación de la consistencia o tipo de alimentos que se le sirven a los pacientes.⁵
- 2. Suplementos nutricionales por la vía oral:** si a pesar de las modificaciones a la dieta los pacientes no pueden alcanzar sus requerimientos energéticos, se puede echar mano del uso de suplementos nutricionales con todos los macro y micronutrientes, los cuales son producidos por varias casas farmacéuticas, son diseñadas con distribuciones de nutrientes diferentes y tener varias densidades calóricas (kcal/ml); además, también disponemos de suplementos modulares (ejemplo: solo proteína, como el caso del caseinato de calcio), que se pueden añadir a las dietas para complementarlas específicamente de ciertos macronutrientes.
- 3. Nutrición enteral:** dependiendo del sitio a donde se administre se divide en gástrica y enteral, ésta última a su vez se divide en duodenal y yeyunal. En cuanto al tiempo de permanencia del dispositivo para administrar la nutrición enteral tenemos los de permanencia corta, los cuales generalmente están destinados para pacientes que requieren apoyo nutricional por menos de 4 a 6 semanas (sondas nasogástricas y sondas nasoenterales), y los dispositivos de permanencia larga (sondas de gas-

trostomía, gastroyeyunostomía y yeyunostomías), para los pacientes que necesitarán la nutrición enteral por un periodo mayor a lo antes mencionado.^{5, 17}

De acuerdo a sus constituyentes, las fórmulas para nutrición enteral se dividen en: poliméricas, hidrolizadas, fórmulas específicas de enfermedades, y las fórmulas suplementadas con fibra.

Por densidad calórica se tenemos a las isocalóricas (contienen 1 kcal/ml) y en concentradas (1.2, 1.5 y 2 kcal/ml).¹⁸

Existen 4 formas de administración de la nutrición enteral, la cual va a depender del diagnóstico del paciente, la tolerancia a la alimentación enteral y, sobre todo, de la localización de la punta de la sonda de alimentación:^{17, 19}

- A. Infusión continua:** es el método de administración preferido en los pacientes en estado crítico, en los alimentados a través de yeyunostomías y en los que no toleraron la administración intermitente. Se requiere de una bomba de infusión, y se puede iniciar una fórmula isotónica a una velocidad de 25 – 50 ml x hr, incrementándose en 20 - 30 ml x hr cada 4 a 24 hrs. La tasa máxima de infusión al intestino es de aproximadamente 150 ml x hr.
 - B. Intermitente:** se administra con bomba de infusión o por goteo a gravedad, se debe de administrar de esta forma solo a pacientes cuya nutrición vaya al estómago y no al intestino delgado (debido al riesgo de distensión, dolor y desarrollo de síndrome de “dumping”). Se administran 240 a 760 ml en un tiempo de 20 a 60 minutos, 4 a 6 veces al día.
 - C. Bolos:** se administra con bomba o con jeringa. Se debe de utilizar únicamente en pacientes cuya nutrición vaya al estómago. Se pasan 240 ml en 4 a 10 minutos, las veces que sean necesarias al día para alcanzar la meta calórica.
 - D. Cíclica:** se administra con bomba de infusión, consiste en administrar el volumen total de la nutrición enteral en un periodo de 12 a 18 hrs (máximo 8 hrs), generalmente durante las noches.
- 4. Nutrición parenteral:** Este tipo de nutriciones están indicadas cuando el tracto gastrointestinal no es suficiente para aportar los requerimientos calóricos de los pacientes, ya sea por alteraciones mecánicas o funcionales. Se compone de macronutrientes (dextrosa, lípidos y aminoácidos), micronutrientes (electrolitos, elementos traza y vitaminas) y, en ocasiones, otros aditivos como insulina, carnitina, hidrocortisona, algunos medicamentos, etc. Vienen preparadas en 2 formatos, como formulaciones de dextrosa-aminoácidos (bolsas 2 en 1), o como mezclas totales de nutrientes (bolsas 3 en 1 o bolsas todo en 1), las cuales pueden venir en presentaciones prefabricadas, así como en mezclas preparadas en centrales de mezclas. Pueden ser administradas por una vía periférica,

siempre y cuando su osmolaridad sea menor de 600 a 900 mOsm/L, o por una vía central. La ventaja de las nutriciones parenterales centrales es que se puede administrar una mayor cantidad de micro y macronutrientes en un menor volumen de solución.²⁰

¿CUÁL?

Existen varios tipos de fórmulas de nutrición enteral actualmente disponibles el mercado, las cuales según sus constituyentes, pueden clasificarse de la siguiente manera:

- a. **Poliméricas:** son las más utilizadas en general, además de ser las más baratas. Están diseñadas para pacientes hospitalizados o ambulatorios, contienen perfiles y distribución de nutrientes que semejan una dieta normal.¹⁸
- b. **Hidrolizadas:** también conocidas como monoméricas, oligoméricas, predigeridas, elementales o semielementales. Utilizan aminoácidos cristalinos o proteína hidrolizada de caseína, suero de leche o lactoalbúmina para proveer péptidos de cadena corta y aminoácidos libres. La fuente de carbohidratos es a base de almidón de maíz hidrolizado, dextrina y fructosa. Los lípidos de estas fórmulas contribuyen a un menor porcentaje al total de calorías en comparación con las fórmulas poliméricas, y están en forma de ácidos grasos de cadena larga y media. Su uso es sugerido para pacientes con malabsorción e insuficiencia pancreática debido a que, en teoría, requieren de menos digestión por las enzimas pancreáticas y por las del borde en cepillo del intestino delgado. Sin embargo, la evidencia de una superioridad de este tipo de fórmulas frente a las poliméricas es aún escasa.^{18, 21}
- c. **Fórmulas Específicas de Enfermedades:** en este tipo de fórmulas, las proporciones de macronutrientes y, en algunos casos, la de micronutrientes, se han alterado para mejorar la tolerancia y las condiciones de recuperación. Existen fórmulas para diabéticos, para pacientes con insuficiencia renal, para pacientes con neumopatías, para pacientes con hepatopatías, inmunomoduladoras y fórmulas para pacientes obesos. A pesar de su diversidad, la evidencia que respalde su utilidad y ventajas clínicas sobre las fórmulas poliméricas es débil, tal vez con excepción del uso de fórmulas con aminoácidos de cadena ramificada en pacientes con encefalopatía hepática refractaria a tratamiento, y el uso de fórmulas inmunomoduladoras en pacientes postoperados de cirugía electiva mayor, pacientes con trauma, quemaduras, cáncer de cabeza y cuello y pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica.^{18, 21-23}
- d. **Fórmulas Suplementadas con Fibra:** la mayoría de ellas son fórmulas poliméricas con una cantidad extra de fibra purificada, diseñadas para promover la regularidad de las evacuaciones, controlar la diarrea o prevenir la constipación de los pacientes. La evidencia científica que apoye el uso de este tipo de fórmulas actualmente no es concluyente.^{18, 21}

Por densidad calórica, las fórmulas de nutrición enteral se dividen en isocalóricas (contienen 1 kcal/ml) y en concentradas (1.2, 1.5 y 2 kcal/ml), éstas últimas son útiles en pacientes con restricción de volumen o en pacientes en quienes es necesario administrar muchas calorías en poco volumen o en un tiempo corto (ejemplo: nutriciones administradas solo por las noches, en casos en los que los pacientes que toleran sólo bajos volúmenes de nutrición enteral, etc).^{18, 21}

En cuanto a la nutrición parenteral, las fórmulas para infusión por vía periférica (con menos de 600 – 900 mOsm/L), están destinadas para aquellos pacientes en los que se requiere del apoyo nutricional por poco tiempo (menos de 2 semanas), sin embargo, es necesario hacer énfasis en que éste tipo de nutriciones requieren de un volumen mucho mayor que las que se administran a través de una vena central para alcanzar los requerimientos nutricionales adecuados, lo cual las hace poco atractivas para aquellos pacientes con disfunción renal, cardíaca, pulmonar o hepática.^{24, 25}

CONCLUSIONES

El soporte nutricional es una estrategia de ayuda invaluable para los pacientes desnutridos o con riesgo alto de estarlo. Siempre debemos tener en cuenta cuál paciente es el candidato ideal, cuál es la estrategia nutricional más apropiada y cómo debemos de indicarla. De igual forma, es importante señalar que cualquier equipo de soporte nutricional debe de conocer todas y cada una de las presentaciones de nutriciones enterales y parenterales que tiene a su disposición, para que, en conjunto con el o los médicos tratantes de los pacientes, se pueda trazar la estrategia más apropiada para el caso en concreto de que se trate.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vassilyadi F, Panteliadou AK, Panteliadis C. Hallmarks in the history of enteral and parenteral nutrition: from antiquity to the 20th century. *Nutr Clin Pract* 2013;28:209-217.
2. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011;26(4):701-710.
3. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: academy of nutrition and dietetics and American society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (under-nutrition). *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:275-283.
4. Jensen GL, Bistrian B, Roubenoff R, Heimbürger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum vs continuum. *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:710-716.
5. Green SR, Duncan HD. Selecting the most appropriate route of feeding. *Eur J Gastroenterol* 2007;19:359-364.
6. Stratton RJ, Elia M. Who benefits from nutritional support: what is the evidence?. *Eur J Gastroenterol* 2007;19:353-358.
7. August D, Teitelbaum D, Albina J, et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines task force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:1SA-138SA.
8. Stroud M, Duncan H, Nightingale. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2003;52(Suppl VII):vii1-vii12.

9. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (S.C.C.M.) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) J Parenter Enteral Nutr 2009;33:277-316.
10. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009;28:387-400.
11. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. Canadian Institute of Health Research, Canadian Critical Care Society, Canadian Society for Clinical Nutrition. J Parenter Enteral Nutr 2003;27(5):355-373.
12. Fernández-Ortega JF, Herrero Meseguer JI, Martínez García P. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: indications, timing and routes of nutrient delivery. Nutr Hosp 2011;26(Supl.2):7-11.
13. Chermesh I, Azoulay O, Alpert E, et al. Parenteral nutrition. Guidelines of the Israeli Society for Clinical Nutrition (I.S.C.N.) e-SPEN 2009;4:e270-e288.
14. Lassen K, Coolsen MME, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: enhanced recovery after surgery (E.R.A.S.) society recommendations. World J Surg 2013;37:240-258.
15. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: enhanced recovery after surgery (E.R.A.S.) society recommendations. World J Surg 2013;37:259-284.
16. Nygren J, Thacker J, Carli F, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: enhanced recovery after surgery (E.R.A.S.) society recommendations. World J Surg 2013;37:285-305.
17. Brantley SL, Mills ME. Overview of enteral nutrition. En: Mueller C. The A.S.P.E.N. adult nutrition support core curriculum. 2a ed. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2012:170-184.
18. Matarese LE, Gottschlich MM. Enteral feeding. En: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern nutrition in health and disease. 11a ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1126-1135.
19. Clohessy S, Roth JL. Administration of enteral nutrition: initiation, progression, and transition. En: Rolandelli RH, Bankhead R, Boullata JI, Compher CW. Clinical nutrition. Enteral and tube feeding. 4a ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005:243-247.
20. Barber JR, Sacks GS. Parenteral nutrition formulations. En: Mueller C. The A.S.P.E.N. adult nutrition support core curriculum. 2a ed. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2012:245-264.
21. Chen Y, Peterson SJ. Enteral nutrition formulas: which formula is right for your adult patient?. Nutr Clin Pract 2009;24(3):344-355.
22. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. J Parenter Enteral Nutr 2013;37(1):23-36.
23. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (S.C.C.M.) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) J Parenter Enteral Nutr 2009;33:277-316.
24. Madsen H, Frankel EH. The hitchhiker's guide to parenteral nutrition management for adult patients. Pract Gastroenterol 2006;30(7):46-68.
25. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors and Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. J Parenter Enteral Nutr 2004;28(6):S39-S70.

MEDICINA COMPLEMENTARIA Y PRODUCTOS MILAGRO: ¿BENEFICIO O RIESGO?

LN. Cecilia García Schinkel

MEDICINA COMPLEMENTARIA

La medicina complementaria es un término amplio que se usa para definir cualquier tipo de terapia, sustancia, tratamiento o suplemento y completo alimenticios o terapéutico que se usa para complementar el tratamiento alópata de una enfermedad, deficiencia o condición. Se trata de un término muy amplio de técnicas y tratamientos que merecen discusión particular. Algunas pueden ser muy serias y estar cimentadas en las culturas milenarias y técnicas tradicionales como la acupuntura china, la herbolaria prehispánica latinoamericana o china y el manejo de imanes y otros efectos de uso muy común en algunas culturas.

Se define medicina complementaria o alternativa como “es el conjunto de prácticas de curación que no se considera actualmente parte de la “medicina convencional” o que no aplican criterios científicos para demostrar su validez. Por tanto son consideradas como pseudo ciencias por la comunidad científica.¹ Entre estas prácticas se incluyen, entre otras, la acupuntura, la quiropráctica, el masaje o la homeopatía. La gente emplea terapias de medicina complementaria y alternativa de diversas formas. Cuando se usan solas se las suele llamar “alternativas”. Cuando se usan junto con la medicina convencional, se las suele llamar “complementarias”.

La lista de lo que se considera medicina complementaria y alternativa cambia continuamente, ya que una vez se comprueba que una terapia determinada es eficaz e inocua, ésta debe incorporarse al tratamiento convencional de la salud, dejando de ser alternativa, al igual que cuando surgen enfoques nuevos para la atención sanitaria. Desde hace unos quince años se ha promovido la evaluación de estas modalidades de tratamiento con métodos objetivos o científicos, con un resultado extremadamente pobre, pues ninguna de ellas ha conseguido probar así su efectividad.

- **La medicina complementaria** se utiliza conjuntamente con la medicina convencional. Un ejemplo de terapia complementaria es el uso de aromaterapia para ayudar a mitigar la falta de comodidad del paciente después de la cirugía.

- **La medicina alternativa** se utiliza en lugar de la medicina convencional. Un ejemplo de una terapia alternativa es el empleo de una dieta especial para el tratamiento del cáncer en lugar de la cirugía, la radiación o la quimioterapia recomendados por un médico convencional.
- **La medicina integrativa**, según la definición de NCCAM, combina terapias médicas formales y terapias de la medicina complementaria y alternativa para las cuales existen datos científicos de alta calidad sobre su seguridad y eficacia.

El Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa (NCCAM) de los Estados Unidos, clasifica las terapias de la medicina complementaria y alternativa en cinco categorías o dominios:

1. Sistemas médicos alternativos
2. Enfoque sobre la mente y el cuerpo
3. Terapias biológicas
4. Métodos de manipulación y basados en el cuerpo
5. Terapias sobre la base de la energía ¹

Hablar de ellas de manera general resulta difícil y puede llevarnos a la confusión.

A continuación, y después de la definición de los productos milagro, menos recomendados y que presenta casi siempre riesgos, se hará un detallado listado de productos complementarios que se usan para la mejora de los procesos digestivos y los beneficios o riesgos asociados a su consumo.

DEFINICIÓN DE PRODUCTOS MILAGRO

Los productos milagro son productos, actividades o servicios con aparentes propiedades terapéuticas, preventivas, rehabilitadoras o curativas, que van desde cuestiones estéticas hasta la solución de problemas graves de salud, pero que realmente suponen un riesgo para la salud de los consumidores o usuarios. Por ello se consideran productos fraudulentos. Por no contar con pruebas científicas que los respalden, pueden resultar inseguros o nocivos para la salud de quien los usa, pues no se conoce su composición química.

Se elaboran a base de plantas o sustancias de origen natural o sintético o son preparados con diversos nutrientes; se presentan en pastillas, soluciones, geles, cremas, parches, inyecciones, jabones, bebidas, etc.

Los productos milagro pueden clasificarse como suplementos dietéticos, medicamentos o remedios herbolarios no identificados como tales, en cuyo caso no es obligatorio por ley someterlos a rigurosas pruebas de calidad, eficacia y seguridad que deben pasar los fármacos de patente. También se incluyen en la definición artículos de perfumería, belleza o higiénicos, alimentos o bebidas no alcohólicas, servicios de embellecimiento, spas y estéticas.

Los productos milagro no tienen permiso ni aviso publicitario, se presentan como un satisfactor inmediato que no implica esfuerzo, y cubren necesidades inducidas o reales. La publicidad con la que se anuncian está llena de afirmaciones imposibles de comprobar, oculta contraindicaciones y exagera características o propiedades de los productos. Su etiquetado es engañoso y poco comprensible para el consumidor.

El uso de los productos milagro conlleva distintos niveles de riesgo sanitario: el de auto recetarse y el de abandonar tratamientos médicos eficaces y dietas saludables para sustituirlos por el producto milagro, que puede enmascarar los signos y síntomas de trastornos graves que ameritan atención médica inmediata.

No existen metodologías analíticas establecidas para determinar o cuantificar los principios activos de los ingredientes de todos esos productos, ni se cuenta con evidencia suficiente de los riesgos asociados. A esos inconvenientes se añaden la incertidumbre sobre los lugares donde se elaboran esos artículos engañosos y la dificultad para localizar y fiscalizar a los fabricantes, pues en la publicidad y etiquetado no se especifican ese dato.

Algunas de las estrategias más utilizadas para embaucar al consumidor, según la PROFECO y la COFEPRIS:

- Testimonios de personas famosas o usuarios que se han beneficiado con estos productos.
- Utilización confusa del término “aliviar” como sinónimo o equivalente de “curar”.
- Aval de fedatarios públicos o recomendaciones de asociaciones, colegios o autoridades que a veces no existen.
- Promesa de efectos extraordinarios sin ningún tipo de esfuerzos ni modificación de hábitos y de solucionar o combatir enfermedades o mejorar funciones corporales de inmediato o en poco tiempo.
- Ofrecimiento del mismo resultado para cualquier individuo (sin importar su edad ni características físicas).
- Información insuficiente o leyendas y permisos ilegibles.

LEGISLACIÓN ACTUAL EN MÉXICO DE PRODUCTOS MILAGRO

A la Secretaría de Salud, a la cual le corresponde actuar como autoridad sanitaria y ejercer las facultades en materia de salubridad general, ejerce las atribuciones de regulación, control y fomento sanitarios, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

El control sanitario de los productos milagro, por lo tanto, incide en el ámbito de competencia de la COFEPRIS; sin embargo, hay otras dependencias y organismos del Gobierno Federal involucradas en esta materia, tales como la Secretaría de Gobernación a través de la Subsecretaría de Normatividad de Medios (Radio, Televisión y Cinematografía) y la Procuraduría Federal del Consumidor (PROFECO).

La COFEPRIS es la encargada de regularizar las actividades de las empresas que comercializan estos productos y sólo autorizar los productos que cumplan con Ley General de Salud, el Reglamento de Control Sanitario en Materia de Publicidad, Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, Reglamento de Insumos para la Salud, y las Normas Oficiales Mexicanas aplicables.

Competencias legales de la COFEPRIS

Sujeto a vigilancia	Insumos y productos	Requisito sanitario		Requisito publicitario
	Remedio herbolario	Clave alfanumérica		Permiso publicitario
	Medicamento de libre venta	Registro sanitario		Permiso publicitario
	Dispositivo médico	Registro sanitario		Permiso publicitario
	Plaguicida	Registro sanitario		Permiso publicitario
	Suplemento alimenticio	Requerimiento o consulta de clasificación de producto	Aviso de funcionamiento	Permiso publicitario
	Bebida alcohólica	Aviso de funcionamiento		Permiso publicitario
	Medicamento de venta restringida dirigida a profesionales de la salud	Registro sanitario		Aviso publicitario
	Bebida adicionada con cafeína	Aviso de funcionamiento		Aviso publicitario
	Cosmético	Aviso de funcionamiento		Aviso por marca
	Alimento	Aviso de funcionamiento		

COFEPRIS. Protección contra los productos milagro y competencias legales. PROFECO. México. 2012. Disponible en: <http://www.consumidor.gob.mx/wordpress/wp-content/uploads/2012/05/Cofepris-Mesa-IV-Protección-contra-los-productos-milagro-y-competencias-legales1.pdf>.

VIGILANCIA SANITARIA

En coordinación con los integrantes del Sistema Federal Sanitario, formado por las Secretarías de Salud o de Regulación Sanitaria de cada uno de los 32 estados de la República se mantiene una estrecha vigilancia sanitaria en fábricas, establecimientos comerciales y en lugares donde se ofrecen tratamientos.

En este esfuerzo, se realizan periódicamente operativos con la participación de varias dependencias federales involucradas en la salud, el fisco y la protección al consumidor. Así, se han realizado aseguramientos de aquellos productos que se comercializan atribuyéndoles propiedades particulares no avaladas por la Secretaría de Salud.

MARCO JURÍDICO

En México existen leyes que regulan la venta y promoción de productos milagro. La Ley Federal de Protección al Consumidor en su artículo 35, faculta a la Procuraduría General del Consumidor para ordenar al proveedor que suspenda la información o publicidad que viole las disposiciones de la ley, o en su caso ordena al medio la suspensión de un producto.

Las principales normas aplicables en la materia son la Ley General de Salud, sus diversos reglamentos y acuerdos, así como algunas Normas Oficiales Mexicanas.

Por ejemplo, el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios prohíbe añadir hormonas, yohimbina o efedrina a los suplementos alimenticios. Asimismo, el Reglamento de Insumos para la Salud dedica un apartado a normar los remedios herbolarios. El problema es que cuando las autoridades localizan a un fabricante de productos milagro y deciden aplicarle las sanciones correspondientes, algunos de estos embaucadores se amparan, o le cambian de nombre a su producto, o bien alteran las pautas publicitarias.

Se aprobaron reformas a los artículos 420 y 421 y la adición del artículo 414 bis a la Ley General de Salud, referentes a la producción, comercio y publicidad de los llamados “productos milagro”.

El Artículo 420 prevé sanciones con multas de mil a cuatro mil veces el salario mínimo general diario vigente en la zona económica de que se trate, por la violación de 29 artículos de la Ley General de Salud.

El Artículo 421 contempla sanciones con multas equivalentes de cuatro mil hasta 10 mil veces el salario mínimo general diario vigente en la zona económica de que se trate, por la violación de las disposiciones contenidas en 59 artículos, de la Ley General de Salud.

Artículo 414 Bis. Será procedente la acción de aseguramiento prevista en el artículo 414 como medida de seguridad, para el caso de que se comercialicen remedios herbolarios, suplementos alimenticios o productos de perfumería y belleza que indebidamente hubieren sido publicitados o promovidos como medicamentos o a los cuales se les hubiera atribuido cualidades o efectos terapéuticos, presentándolos como una solución definitiva en el tratamiento preventivo o rehabilitatorio de un determinado padecimiento, no siendo medicamentos y sin que los mismos cuenten con registro sanitario para ser considerados como tales.

- Ley 14/1986 General de Sanidad,
- Ordena que las Administraciones públicas, realicen “un control de la publicidad y propaganda comerciales para que se ajusten a criterios de veracidad en lo que atañe a la salud...”

- Asimismo prevé la inspección y control de la promoción y publicidad de los centros y establecimientos sanitarios, ...la autorización previa de la publicidad de los medicamentos y productos sanitarios...

Ley 34/1988 General de Publicidad:

- Regula al "forma y condiciones de difusión de los mensajes publicitarios".

Ley 25/1990 del Medicamento:

- Prohíbe "los remedios secretos" y sanciona como falta muy grave su preparación.
- Prohíbe la distribución y comercialización de preparados que se presenten como medicamentos sin estar legalmente reconocidos.

Ley 25/1994 de Radiodifusión:

- Declara "ilícita, en todo caso, la publicidad por televisión que fomente comportamientos perjudiciales para la salud o seguridad de las personas.
- Prohíbe la publicidad de medicamentos y de tratamientos médicos que solo pueden obtenerse por prescripción.

Real Decreto 1907/1996 por el que se regula la publicidad de los productos, bienes, actividades y servicios con pretendida finalidad sanitaria. (Real Decreto de los "productos milagro".)

Real Decreto 414/96 sobre Productos Sanitarios; B.O.E. 24 abril de 1996: La finalidad de este Real Decreto, es la protección de la salud de los consumidores, adoptándose las medidas sanitarias básicas y generales para la protección y defensa de la salud con un mayor rigor y exigencia del cumplimiento de la normativa especial sanitaria, el establecimiento de prohibiciones y limitaciones concretas de publicidad o promoción con finalidades presuntamente sanitarias, y en ultimo termino la posibilidad de que las autoridades sanitarias intervengan para impedir las actividades de publicidad o promoción que constituyan riesgo para la salud.

La Ley General de Salud, en su artículo 300, faculta a la Secretaría de Salud para autorizar la publicidad relacionada con el consumo de medicamentos, de entrada, ésta no debe inducir a hábitos, prácticas o conductas nocivas para la salud física y mental de las personas. El artículo 414 bis de la misma ley autoriza a incautar productos como cápsulas herbolarias, complementos alimenticios, dietas, perfumería, y que indebidamente fuesen publicitados como medicamentos. Establece infracciones: van de \$ 359 mil a \$719 mil pesos.

Por su parte, la Ley de Radio y Televisión, en su artículo 67, establece que no se debe transmitir propaganda o anuncios de productos industriales o comerciales que engañen al público o le causen un perjuicio.

Además, en febrero 2012, se presentó un proyecto de modificaciones al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, el cual contempla que se prohíba atribuir cualidades preventivas o terapéuticas a

artículos que no las tienen. También busca elevar las sanciones económicas a medios anunciantes y comercializadoras que no acaten las disposiciones e impedir la presentación de testimonios a favor de los productos milagro. ²

Convenios de Autorregulación

Convenio de concertación de acciones celebrado por la Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS y la Asociación de Fabricantes de medicamentos de Libre Acceso, S. A. de C. V., en el cual dichas empresas adoptan el esquema de autorregulación, suscribiendo un Código de Ética Publicitaria, y se crea el Comité de Análisis Publicitario para corregir la publicidad irregular.

Convenio de Concertación de acciones realizado por la Secretaría de Salud, a través de la COFEPRIS y Genoma Laboratories, S. A., de C. V. y Administración & S. E. S. A. de C. V., en el cual dichas empresas suscriben un Código de Ética Publicitaria que va más allá de lo que establece la propia legislación sanitaria, y por el que se obligan a corregir su publicidad para que la misma sea apegada no sólo a la legislación sanitaria, sino a dicho Código.

LEGISLACIÓN INSUFICIENTE

A pesar de la regulación actual de los productos milagros, en México aún existe un marco jurídico insuficiente, que deja huecos legales de los que se aprovechan los productores y promotores de los productos milagro.

Cuando las autoridades le aplican las sanciones correspondientes a fabricantes de productos milagro, éstos se amparan, le cambian el nombre a su producto o bien, alteran las pautas publicitarias. De esta forma, mientras las autoridades inician un nuevo procedimiento legal, el producto continúa anunciándose, en perjuicio de los consumidores. Otras veces, la comercializadora simplemente paga la multa establecida.

El papel de los medios de comunicación en esta materia es importante. El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad no obliga a pedir autorización sanitaria oficial antes de publicitar el producto milagro. Así, los medios de comunicación solo están sujetos a las peticiones formales de la COFEPRIS para retirar anuncios engañosos.

LOS PROBIÓTICOS EN EL MANEJO DE LOS PROCESOS DIGESTIVOS Y LA SALUD ; ¿MILAGROS O SUPLEMENTOS IMPORTANTES?¿RIESGO O BENEFICIO?

La mayoría de los microbios en el intestino son inofensivos o son de beneficio para el huésped. Las principales funciones de los microbios en el intestino son:

- **Metabólicas:** Extraen energía de los oligosacáridos no digeribles y regulan el almacenamiento de grasa del huésped

- **Protectivas:** Previenen el establecimiento de patógenos potenciales secretando enzimas y modulando la respuesta inmune
- **Tróficas:** Modulan la diferenciación y proliferación celular del epitelio del intestino. Existe una comunicación entre bacterias y el sistema inmune permitiendo una cierta cantidad de antígenos para no disparar señales de inflamación

La concentración de especies microbianas en el colon distal es de 100 trillones /g de contenido del intestino distribuidas en más de 1000 especies. El microbioma (genes de las bacterias) contiene aproximadamente 3 millones de genes (100 veces más que el genoma humano) Tenemos aproximadamente 2 kg de microbios en el intestino y sus efectos benéficos son explicadas en otras secciones de esta publicación.

Algunos factores que regulan la microbiota:

- Tipo de alimentación durante el primer año de vida (lactancia materna)
- Genética y medio ambiente
- Dieta y hábitos nutricionales
- La presencia de alguna enfermedad
- La edad; así, cada individuo tiene su propia Microbiota ³

Así, el determinar el valor de un suplemento o complemento que promete aumentar la acción del Microbiota, ya sea por su efecto probióticos o por actuar como un prebiótico (hidrato de carbono no digerible que sirve de sustrato a la microbiota) es difícil.

Lo que sí se ha determinado, es el posible efecto adverso que el consumo de dichos suplementos complementos puedan tener en las personas que los consumen, sobre todo en aquellas que padecen otras enfermedades.

En un estudio realizado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (U.S. Department of Health & Human Services) de los Estados Unidos, para catalogar lo que se conoce acerca de la seguridad y la efectividad de las intervenciones en las que se usan suplementos y otros vehículos que contienen Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptococcus, Enterococcus, y/o cepas de Bacillus utilizadas como agentes probióticos en la investigación para reducir el riesgo de prevenir o tratar distintas enfermedades. Dentro del estudio se realizaron búsquedas en 12 bases de datos electrónicas, las referencias de los estudios incluidos y las revisiones pertinentes para estudios relacionados con la seguridad de los probióticos desde el inicio de la recopilación del catálogo hasta fines del 2012, sin restricciones de idioma.

Se identificaron estudios de intervención sobre probióticos que informaran sobre la presencia o ausencia de resultados de salud adversos en los participantes humanos, sin restricción alguna sobre el diseño del estudio, el tipo de participante, o en el campo clínico de aplicación. Se investigó la cantidad,

la calidad, y la naturaleza de los eventos adversos reportados. La búsqueda identificó 11 977 publicaciones relacionadas con el uso de probióticos y la salud en humanos, de las cuales se incluyeron 622 estudios en la revisión. En 235 estudios, se hicieron declaraciones de seguridad sólo no específicas ("bien tolerado"), los 387 estudios restantes informaron de la presencia o ausencia de eventos adversos específicos en las personas que participaron. Las intervenciones y los eventos adversos fueron poco documentados y por lo tanto no queda evidencia cierta del efecto nocivo del consumo o uso de dichos probióticos en la salud de los participantes.

Una serie de estudios de caso describían fungemias y algunos bacteriemia potencialmente asociado con organismos probióticos administrados. Los ensayos controlados no supervisaban rutinariamente para tales infecciones e informaron principalmente sobre los eventos adversos gastrointestinales. Sobre la base de los eventos adversos reportados, los ensayos controlados aleatorios no mostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo relativo de el número total de eventos adversos experimentados ya sea en eventos adversos o de otro tipo, incluidos los eventos adversos graves como infecciones gastrointestinales asociadas con el uso de probióticos a corto plazo en comparación con el grupo control participantes.

Así, los efectos a largo plazo del uso de suplementos con probióticos vivos son, en gran medida, desconocidos. Los estudios existentes examinaron principalmente el consumo de Lactobacilos solos o en combinación con otros géneros, a menudo Bifidobacterium.

Pocos estudios comparaban directamente la seguridad entre las posibilidades de intervención o de los participantes. Las comparaciones indirectas indican que los efectos de los vehículos de entrega (por ejemplo, yogur, lácteos) deben investigarse más. Los estudios de caso sugieren que los participantes con salud comprometida tienen más probabilidades de experimentar eventos adversos asociados con el consumo de diferentes vehículos de probióticos. Sin embargo, no se informó de un aumento estadísticamente significativo del riesgo de eventos adversos en comparación con el control de los participantes del grupo.

En conclusión, existe una falta de evaluación y notificación sistemática de los eventos adversos en los estudios de intervención probióticos, y las intervenciones son poco documentada. La evidencia disponible en los ECA no indica un aumento del riesgo, sin embargo, los eventos adversos poco frecuentes son difíciles de evaluar, y, a pesar del gran número de publicaciones, la literatura actual no está bien equipada para responder a preguntas sobre la seguridad de las intervenciones con probióticos y su nivel de confianza en cuestiones de inocuidad.⁴

Productos que se comercializan como suplementos para el manejo de la microbiota

Nombre del producto	¿Qué prometen?
Probióticos Acidophilus	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar el equilibrio microbiano intestinal • Enriquecer la microflora intestinal con bacterias positivas • Inhibir el crecimiento de bacterias nocivas • Favorecer una buena digestión • Potenciar la función inmunológica • Aumentar la resistencia a las infecciones
Probióticos Theralac	<ul style="list-style-type: none"> • Ofrecer múltiples beneficios de la microflora intestinal • Eliminar problemas digestivos • Mejorar la digestión, la absorción, la regularidad y la inmunidad
Super complejo Probiótico GNC Marca Natural	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener el balance de la flora intestinal reduciendo la cantidad de bacterias nocivas y manteniendo la cantidad de bacterias "amigables" • Apoyar al sistema inmunológico • Reduce los síntomas gastrointestinales
Complejo Probiótico Biovea	<ul style="list-style-type: none"> • Restaura las bacterias beneficiosas que deben estar presentes en el tracto digestivo sano • Ayuda a la digestión • Esencial para el mantenimiento de la salud del colon • Aumenta la capacidad defensiva natural del cuerpo • Promueve una mejor absorción de los nutrientes esenciales • Favorece la eliminación adecuada de los desechos

Productos milagro que se usan para mejorar la Microbiota y lo que prometen

Nombre del producto	¿Qué prometen?
Clorofila Líquida	<ul style="list-style-type: none"> • Beneficia la flora intestinal • Detiene el crecimiento y desarrollo de bacterias y toxinas en el intestino y promueve su eliminación • Desocoriza todo el cuerpo incluyendo los intestinos • Reduce la acidez que produce putrefacción en los intestinos • Apoya las funciones del sistema inmunológico y digestivo
Inulina de agave alit	<ul style="list-style-type: none"> • Fortalece la flora intestinal, ya que funciona como alimentos de las bifidobacterias • En las personas con la flora intestinal afectada por antibióticos, la restaura • Se inhibe el crecimiento de las bacterias malas como Shigella, Listeria, Salmonella, etc. • Provoca un aumento de bifido bacterias y una disminución de las bacteroides. Estudios muestran que la flora intestinal puede incrementarse de 20 hasta un 70% mientras que disminuyen de 65% a 26% las bacteroides
Lateroflora	<ul style="list-style-type: none"> • Mantiene un colon saludable • Mejora el equilibrio microbiano intestinal • Ayuda a poblar los intestinos con bacterias benéficas • Calma los síntomas gastrointestinales
Bio L6	<ul style="list-style-type: none"> • Equilibrar la flora intestinal: tener más bacterias buenas que malas • Tener una buena digestión: el ácido láctico segregado por las bacterias probióticas de BIO L6 regula los movimientos intestinales, propiciando la mejor absorción de los nutrimentos de los alimentos. • Disminuir las molestias del estreñimiento: el buen movimiento intestinal facilita el tránsito y salida de los desechos. • Prevenir infecciones gastrointestinales: una flora intestinal fortalecida nos hace más resistentes a padecer alguna infección intestinal. • Regular el sistema inmune: las bacterias probióticas de BIO L6 contribuyen para alertar a las células de defensa del organismo, ante la presencia de agentes nocivos

Otros productos que se comercializan actualmente como benéficos para el correcto funcionamiento del sistema digestivo y con efecto en la microbiota; se clasifican como productos milagro, pues no cumplen sus promesas, ni tienen bases científicas para hacerlas, mientras pueden ser riesgosos para la salud:

Nombre del producto	¿Qué prometen?
Pso Exacto	<ul style="list-style-type: none"> • Bajar de peso • Aumentar tu energía • Mejorar tu figura • Reducir el apetito • Activar tu circulación • Eliminar colesterol • Acabar con los problemas digestivos • Desinflamar tu estómago • Olvidar los molestos problemas del estreñimiento • Eliminar la retención de líquidos • Colitis nerviosa • Disminuir tallas • Fortalecer el corazón • Retrasar el envejecimiento
Purifigado	<ul style="list-style-type: none"> • Limpia y revitaliza el hígado para corregir su funcionamiento • También ayuda a bajar de peso • Mejora las funciones del aparato digestivo • Equilibra el metabolismo • Disminuye y remueve las toxinas de la sangre • Hígado sano y cuerpo sano • Contrarresta los efectos del alcohol • Reduce los niveles de colesterol • Un hígado sano permite bajar de peso más rápidamente
Té chino Chang	<ul style="list-style-type: none"> • Ayuda a perder hasta 12 kilos en 18 días • Es un potente antioxidante que mejora la regeneración celular • Reduce el colesterol, acelera el metabolismo y regula la pesadez estomacal • Purifica el cuerpo ayudando a eliminar las sustancias que son perjudiciales para el cuerpo • Calma la ansiedad y relaja el cuerpo • Sensación de saciedad
Moon Flower Alcachofa de Laon	<ul style="list-style-type: none"> • Con este innovador complemento alimenticio Alcachofa de Laon te olvidarás de las dietas prolongadas que no surten efectos • Gracias a sus propiedades Alcachofa de Laon le ayudará a perder peso y no retener líquido. • Alcachofa de Laon favorecerá la digestión de los alimentos evitando así muchos trastornos ocasionados por la mala digestión como gases, acidez, pesadez, etc. • Además El complemento alimenticio Alcachofa de Laon facilitará la expulsión de su organismo del tan temido colesterol de manera continuada • Se trata de un producto totalmente natural y le permitirá aplacar la sensación de hambre entre horas

Nombre del producto	¿Qué prometen?
Nopalina	<ul style="list-style-type: none"> • NOPALINA es un complemento alimentario de alto contenido en fibras y de bajo aporte calórico • NOPALINA también contiene extracto de fibra de nopal, la cual tiene propiedades diuréticas, por lo tanto es un buen apoyo para bajar de peso, siempre y cuando, se combine con una dieta balanceada • NOPALINA colabora en el efecto de limpieza de las arterias quemando grasas. Sus fibras solubles e insolubles incluyen pectina y gomas como el beta glucan que se encuentra en la vena. Muy importante para suavizar el efecto irritativo de las fibras en el intestino • NOPALINA promueve una buena evacuación intestinal. El alto contenido en fibras colabora con la limpieza del sistema intestinal asistiendo en la eliminación de los residuos de alimentos que nuestro cuerpo deshecha a través del colon, creando una sensación de bienestar
Malunggay	<ul style="list-style-type: none"> • Previene enfermedades del corazón, mejora la presión arterial, cura enfermedades de la piel • Trata la diabetes, estados nerviosos, fatiga, calambres, hemorroides y dolores de cabeza • Además fortalece huesos frágiles, los ojos, el cerebro, la memoria, el sistema respiratorio y el sistema digestivo
Fattaché	<ul style="list-style-type: none"> • Ayuda en el manejo del sobre peso • Ayuda a regular el movimiento intestinal • Le ayuda a controlar el apetito • Le ayuda a metabolizar mejor los azúcares simples • Una dieta alta en fibras nos protege contra la obesidad y las enfermedades cardiovasculares

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://hccam.nih.gov/>
2. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos ¿Como ves? UNAM COFEPRIS
3. La Microbiota; Dra. Nimbe Torres y Torres; Depto. de Fisiología de la Nutrición; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
4. Safety of Probiotics Used to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. April 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/er200-abstract.html>

FUENTES DE CONSULTA

Revista del Consumidor. No más milagritos. Revista del consumidor en línea. México, 2012. Disponible en: <http://revistadelconsumidor.gob.mx/?p=22440>. Consultado el 7 de enero del 2014.

COFEPRIS. Protección contra los productos milagro y competencias legales. PROFECO. México. 2012. Disponible en: <http://www.consumidor.gob.mx/wordpress/wp-content/uploads/2012/05/Cofepris-Mesa-IV-Proteccion-contralos-productos-milagro-y-competencias-legales1.pdf>. Consultado el 7 de enero del 2014.

Badillo, L. Productos milagro carecen de evidencia científica. UNAM. México, 2011. Disponible en: <http://ciencia.unam.mx/contenido/texto/leer/40>. Consultado el 7 de enero del 2014.

Cárdenas G. Los productos “milagro”: ni placebo ni panacea, solo fraude. México, 2011. Disponible en: <http://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/149/los-productos-milagro-ni-placebo-ni-panacea-solo-fraude>. Consultado el 7 de enero del 2014.

Suplementos alimenticios para mejorar la digestión. Productos Nutrisa. México. Disponible en: <http://www.nutrisa.com.mx/productos/suplementos-alimenticios/mejora-tu-digestion/>. Consultado el 7 de enero del 2014.

Cárdenas Guzmán, G. (2011). Los productos “milagro”: ni placebo ni panacea, sólo fraude. *¿Cómo ves?*, Iss. 149 pg. 10 - 14.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2011). Fichas técnicas de productos milagro. [Comunicado de prensa] 14/02/2011.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2006). Productos milagro, su regulación comercial y publicitaria en México. [Comunicado de prensa] 24/03/2006.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2011). Nuevo golpe de la Cofepris a productos “milagro”. [Comunicado de prensa] 12/12/2011.

Consejo General de Colegios Farmacéuticos. (2013). Productos milagro. [Comunicado de prensa] 07/08/2013.

Consejo General de Colegios Farmacéuticos. (2014). ¿por qué existen los productos milagro?. [Comunicado de prensa] 04/01/2014.

Consejo General de Colegios Farmacéuticos. (2014). El código nacional y los productos milagro. [Comunicado de prensa] 04/01/2004.

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (2005). Productos milagro. [Comunicado de prensa] 16/06/2005.

Safety of Probiotics Used to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. April 2011. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/er200-abstract.html>

ANEXO 1

Lista de productos “milagro” relacionados con el aparato digestivo retirados del mercado Mexicano por COFEPRIS en los últimos cinco años:

Productos Retirados por la COFEPRIS: Acti Sex Forte, Adelgac120, Adelgaza Line, Alcachofa (en Todas Sus Marcas), Alcachofa Gel. Oasis Al Sistema Integral Sano Sa De Cv, Alcachofa. Gn+Vida Solución Ingerible, Alcachofa. Neo Alcachofa Slim, Alcachofa Plus Supl. Alim., Alcachofa Reforzada Ampolletas, Alcachofa Reforzada Capsulas, Alcachofa Reforzada Oasis, Alcachofa Tecnonatura, Alcachofa Unisex, Alexin Supl. Alim., Ambi Sexual, Ami-No-Gras, Ampolleta Geriátrica Geysson, Antidiabetikoo, Anahuac Neo Alcachofa Slim, Artridyn Extracto Fluido, Artriosis Superflex, Artrireumafin, Atrapa Grass Linaza Golden, Balan Xc Supreme, Bebida De Sábila. Flor De Aloe, Bio Nopal, Bio Toronja, Biocare Artritis, Biocare Calci Magnum, Biocare Cardio, Biocare Celu Clear, Biocare Colon, Biocare Digestión, Biocare Focus, Biocare Inmune, Biocare Menopause, Biocare Próstata, Biocare Slim, Body Line, Boldo Extracto Fluido, Boldo Sanativo, Boldofilina, Brilhar Propoleo Concentrado, Bromelain Slim, Capsulas De Bromelina, Celostres, Chardon De Marie, Chromium 400, Cianonervol Nueva Fórmula, Colageína, Colicol, Cold Heat Extreme, Compuesto Vegetal Broncopulmonar Expectorante, Compuesto Vegetal De La Salud Cv Salut, Compuesto Vegetal Del Indio Fajardo, Compuesto Vegetal Del Indio Fajardo, Compuesto Vegetal Lidia E. Pinkham, Compuesto Vital Doble Quinado, Controdiab Wereke, Cuatecomate Ocotzotl, Demograss, Demol-Grass, Deprerycum, Dispan Doble, Dormital, Damiana De California Reforzado, Enebro Reforzado Extracto Fluido, Enermax, Eucatoss Jarabe Reforzado Con Propoleo Y Vitamina C, Eucatoss Jarabe Reforzado, Extracto De Flor De Jamaica Elixir Realeza Mixteca, Extracto Fluido Disipán Reforzado, Extracto Fluido Pasiflora Reforzado, Extracto Fluido Pasiflorina, F & Nt, Fajardo Ovario Fértil, Fenogreco Germinado, Fero Jugo Orgánico Artesanal Nopal, Formunat Tónico Reconstituyente, Fortiginseng, Fosfo Nervón, Fosfo Nervon Reforzado, Fussion, Funde Tus Deseos, Gastrinol Supl. Alim., Gerovital H3, Ginkgo Biloba Reconstituyente, Ginkgo Gl Geysson, Glucosartri, Gota Azul, Gotas Americanas De La Salud, Gotas Azules De La Cruz, Gotas Calcio De Coral, Gotas Maravillosas 100% Naturales, Gotas Tepezcohuite, Gotas Uña De Gato, Hierba-Prolax, Hiel Ayudada Colagogo Y Coleretico, Hiel De Toro Vitaminada, Hiel De Toro Vitaminada Misionera, Hierba De San Juan, Hierba De San Juan Jarabe, Hierba De San Juan Suplemento, Hongo Michoacano, Hongo Charakani, Inmunoforte, Instantáneo Slim Destruye Grass, Jarabe De La Tía Trini, Jarabe De Nervios El Oasis, Jarabe De Várices, Jarabe Matabichos, Jarabe Nutrimel, Kier Lu'U Flor Vnx Jamaica Orgánica, La Diabetes Wereque, Laxisan Light, Lecitina De Soya, Less Kilos, Limpia Lex (“limpieza Intestinal”), Linaza Golden Canadian Flaxseed Linaza Golden, Luna Llena, Magna Vida Reforzada Con Uña De Gato, Malunggay, Megaforte, Melatonina Reforzada, Mente Ágil, Metabolito Adelgazante, Mezcla De Hierbas Expectorantes, Miel De Agave Tukari Sin Azúcar, Moinsage, Mosca China, Mosca Ibérica, Natural Diurety., Neo Sen, Nervo Tiamin Jarabe, Neuro Óseo Artritis, Neuro Tiamina, Neurotiaminal Plus, Optilux, Opti-Pms Tabletas, Organic Peach Sweet Lexf Icead Tea, Ovulasan, P.N.H.X20-Mujer, Panax Ginseng Extractum, Para La Tos Ajolotius Jarabe Bronquial, Paroxin Desparasitante, Penquila Jarabe, Perla De Salmón, Perla De Tiburón, Perla De Tortuga, Phytolax, Píldoras De Castaña De La India, Píldoras De Tiro Seguro, Pilz Hongo Michoacano, Potencia 2000 Plus, Potencia Tnt, Potencia Tnt Plus, Power Newron, Pro Nopal, Propóleo Concentrado, Prostativ, Prostamax, P-So Exacto, Puassanse, Pulmo Calcio Jarabe Vitaminado, Puré Glutámico, Pure Glutamitv, Purifigado, Química Del Amor

Jri, Raíz De Nopal Virgen, Redu Sí Express, Rejuvital, Resceratrol Caps, Reumax Spray, Reumetan, Reumetan Indometacina, Reumetan Indometacina + Antiácido, Reumetazol Reforzado, Reumetazol Reforzado Jesmar, Revenox Melatonina, Riñón Vida, R-M-Tan, R-M-Tazol, S X Pronto, Sal Hepática De Boldo De Hiel De Toro, Sangre De Toro Fajardo, Secreto Maya, Sexo Viril, Shukubu, Kenny Shot, Silax Forte, Silver Gold, Simetric, Simi Red, Sin Grip, Sintox Jarabe Con Equinacea, Sistolin Forte, Slim Ice, Spiruforte, Spiruginseng, Subyou X Energy Drink, Sunka Herbal Tea Diet Organic, Sunka Herbal Tea Organic Grial, Sunka Herbal Tea Organic Relajante, Super Limpiadora De Órganos, Sweet Drink Brilhar Jarabe Dulce Con Miel De Abeja, Takinka, Tártaro Emetico Solutio Vital, Te Chino Del Follaje Verde, Té Reumetan, Tecnonatura Alcachofa Suspensión Ingerible, Tepezcohuite Gotas, Tlanchalagua Reforzado Extracto Fluido, T-Lirol-Kilos, Tónico Concentrado De Raíz De Uña De Gato, Tónico De Rábano Negro Con Enebro, Tónico Rábano Negro Enebro Fajardo, Tres Bailarinas, Extracto Vegetal, Tumba Gras, Uña De Gato El Oasis, Vida Fenogreco Reforzado Remedio Herbolario., Vida Megavit-H3, Vigor Cerebral, Vigoron, Vino Drenarrenal Riñones De Vida Y, Viracebrol, Vita Bon B12, Vita Hierro Quinado Fórmula Mejorada, Vitahierro Quinado, Vitalito H3 Plus, Werenim, Wereque Compuesto, Wereque La Diabetes, Werextreme, Xotzil Luna Llena, Xyngripal, Yohimbina, Zalvozam, Zutrax Prostamax.

FUTURO DE LA NUTRICIÓN HUMANA: NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA, NUTRIEPIGENÓMICA

Dr. Armando R. Tovar Palacio
Mariana Tovar Torres
Dra. Nimbe Torres y Torres

Los seres vivos se encuentran expuestos continuamente a un medio ambiente que cambia. Dentro de los factores a los que estamos expuestos se encuentran la temperatura, la humedad, los ritmos circadianos, particularmente los cambios de luz y oscuridad y la dieta entre otros. Uno de los factores del medio ambiente que tiene un gran impacto es la dieta, debido a que existen variaciones de día con día con respecto a la cantidad de alimentos que se consumen, el cambio en la composición de los alimentos que ingerimos lo cual nos proporciona una variación sistémica en el tipo de nutrientes que se consumen a través de la dieta y finalmente a la frecuencia con la que consumimos los alimentos en la dieta.

Los nutrientes de la dieta cumplen un número muy importante de funciones en nuestro organismo, algunos de ellos como la glucosa o los ácidos grasos provenientes de las grasas sirven como fuente de energía. Otros como los aminoácidos son precursores para la síntesis de proteínas en nuestro organismo. Las vitaminas y los minerales tienen funciones catalíticas de algunas enzimas o auxiliando a la capacidad de algunas proteínas como moléculas de transporte entre otras. A pesar de las fluctuaciones de nutrientes en la dieta, el organismo siempre mantiene un equilibrio también conocido como homeostasis, término acuñado por el francés Claude Bernard.

Sin embargo, una de las preguntas fundamentales en la biología es el determinar cuáles son los mecanismos a través de los cuales el organismo puede mantener esa homeostasis. Se han demostrado múltiples mecanismos de adaptación del organismo a cambios del medio ambiente, sin embargo en términos de metabolismo estos conceptos se han reconocido en los últimos 30 años. Es importante definir que el metabolismo es el conjunto de reacciones que ocurren en el organismo para que de manera general se obtenga energía la cual es utilizada para múltiples propósitos, de manera importante para la biosíntesis de compuestos esenciales para la vida de una célula y por lo tanto de un organismo.

Inicialmente se reconoció la existencia de dos mecanismos fundamentales para mantener la homeostasis de un individuo, el sistema nervioso y el sistema endocrino. Se ha establecido que diferentes partes del cerebro pero

especialmente el hipotálamo se involucra en la regulación de la conducta alimentaria. Se han demostrado que existen diversas conexiones nerviosas directas entre el tracto gastrointestinal y el cerebro, enviando una señal para que el organismo module la cantidad de alimento que consume. Por otro lado el sistema endocrino tiene como función el activar respuestas metabólicas específicas a través de hormonas. Por ejemplo, cuando se consume un exceso de glucosa en la dieta, el páncreas libera la hormona insulina con la finalidad de activar los mecanismos de transporte de este monosacárido al interior de las células para normalizar la concentración de glucosa circulante a niveles adecuados, mostrando la capacidad de mantener la homeostasis de la concentración de glucosa en el organismo.

Se ha demostrado en la actualidad que la actividad metabólica de un organismo se regula por los nutrimentos a nivel de la expresión génica. A partir de 1953 cuando Watson y Crick descubrieron la estructura del ácido desoxirribonucleico o ADN, se inició el estudio de cómo la información contenida en los genes puede ser regulada. Ahora se sabe que el genoma humano está compuesto de alrededor de 3 000 millones de pares de bases, cuyo alfabeto está formado por cuatro bases que son la adenina, la guanina, la citosina y la timina. Estas bases se encuentran en el ADN como nucleótidos, los cuales contienen al azúcar Desoxirribosa y un grupo fosfato. Estas bases se encuentran unidas en secuencia en el sentido 5' a 3' de acuerdo con la posición de los grupos hidroxilo de la molécula desoxirribosa. Se ha demostrado que la estructura del ADN consiste de una doble hebra, las cuales corren de manera anti paralela formando una doble hélice. Con el estudio de la secuenciación del genoma humano y por medio de análisis de la expresión de las proteínas en las células y los organismos se ha demostrado que un ser humano está formado por aproximadamente 25 mil proteínas. Esto indica y ha sido investigado que solo algunos segmentos del ADN tienen la información que codifica para la producción de estas proteínas. Cada segmento que codifica para estas proteínas se conoce como un gen.

A principios de los sesentas, un grupo de investigadores franceses, Jacob y Monod descubrieron en bacterias que la presencia de un nutrimento como es la lactosa que es un disacárido de la leche, estimulaba la expresión de genes específicos que codificaban para proteínas que transportaban a la lactosa al interior de la célula y que posteriormente hidrolizaban al disacárido en glucosa y galactosa. Este fue el primer estudio en demostrar que los nutrimentos son capaces de regular la expresión de genes específicos. En los últimos 20 años se ha estudiado con amplitud cual son los mecanismos a través de los cuales los nutrimentos pueden regular la expresión de genes específicos, área de la nutrición conocida como nutrigenómica (1).

Haciendo uso de las tecnologías de la biología molecular, se ha establecido que el proceso por medio del cual los genes inician su expresión, conocido como transcripción, lo lleva a cabo la enzima RNA polimerasa particularmente la II. Se ha demostrado que para que esta enzima actúe requiere de la presencia de un grupo de proteínas conocidas como factores de transcripción.

Estas proteínas con la RNA polimerasa forman complejos que activan el proceso de transcripción. En la actualidad de han descubierto una amplia variedad de factores de transcripción, sin embargo en los últimos 15 años se conoce que algunos de estos factores de transcripción se activan por medio de la presencia de nutrimentos específicos.

Se ha reconocido que los nutrimentos tienen la capacidad de activar a estos factores de transcripción de dos maneras: 1. De manera directa, es decir el nutrimento interactúa de manera directa sobre el factor de transcripción activándolo. Por ejemplo algunos ácidos grasos que consumimos en la dieta se unen al factor de transcripción denominado receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) α , lo que ocasiona la activación de la expresión de genes que codifican para enzimas involucradas en la oxidación de ácidos grasos. Es decir a mayor consumo de este tipo de ácidos grasos en la dieta se produce una mayor oxidación de grasa en el organismo con la finalidad de producir moléculas de adenosín trifosfato (ATP) proveyendo de energía a un organismo y evitando la acumulación de grasa y, 2. De una manera indirecta, en el cual un nutrimento específico estimule la secreción de un hormona, y ésta a su vez al unirse con su receptor estimule una serie de reacciones conocidas como transducción de señales, las cuales activan a un factor de transcripción específico. Por ejemplo la glucosa dietaria estimula la liberación de insulina, y ésta al unirse a su receptor activa a un factor de transcripción denominado proteína que se une a los elementos de respuesta a esteroides (SREBP, por sus siglas en inglés sterol regulatory element binding protein) -1. La activación de este factor de transcripción estimula la expresión de genes que codifican para enzimas de la síntesis de ácidos grasos. Por lo tanto cuando hay un incremento en la cantidad de glucosa ingerida en la dieta ésta estimula la síntesis de grasa corporal (2).

En la actualidad se conocen varios factores de transcripción cuya actividad está regulada por nutrimentos específicos, como se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de transcripción regulados por nutrimentos

Nutrimento	Factor de transcripción
Ácidos grasos poliinsaturados	PPARs, HNF4, SREBP-1
Glucosa	CHREBP, SREBP-1
Colesterol	LXR, SREBP-2
Aminoácidos	CREBP, HNF-4
Vitamina A	RXR

En la última década una gran cantidad de estudios epidemiológico han demostrado que tanto en países desarrollados como en algunos en vías de desarrollo se ha incrementado de manera importante el consumo de hidratos de carbono y de grasa, y los estudios moleculares demuestran que este incremento en el consumo excesivo de estos nutrimentos ha llevado a la activación de factores de transcripción que estimulan la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y disminuye la oxidación de ácidos grasos. Como consecuencia, la regulación inadecuada de la expresión de genes ha sido parte del desarrollo de una epidemia de obesidad a nivel mundial incluyendo México.

El incremento de la obesidad se asocia con un aumento en la aparición de lo que se denominan enfermedades crónico degenerativas, particularmente de la diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares. Las estadísticas recientemente publicadas por el Instituto Nacional de Salud Pública indican que aproximadamente 8 de cada 10 individuos mayores de 20 años en la población mexicana presentan obesidad o sobre peso. Por otro lado se conoce que la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares son las causa de mortalidad más importantes en nuestro país. Es por lo tanto necesario el desarrollar nuevas estrategias dietarias para hacer frente a esta problemática.

Con el desarrollo de la nutrigenómica es posible ahora el activar genes de manera específica a través del consumo de nutrimentos específicos que proporcionan algunos alimentos. De manera que se podría utilizar esta estrategia con la finalidad de estimular la oxidación del exceso de ácidos grasos y glucosa además de reducir las concentraciones de colesterol que se asocian con el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Esto tendría un impacto muy importante en la prevención y tratamiento de este tipo de enfermedades crónico degenerativas.

Por lo tanto es fundamental conocer los mecanismos de acción de nutrimentos específicos presentes en algunos alimentos que permitan la activación de genes que regulen la expresión de genes específicos modificando particularmente el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono con la finalidad de mejorar la salud de un individuo.

Con este propósito la nutrigenómica utiliza diferentes tecnologías que permiten estudiar la vía de expresión génica. En esta vía se conoce que los genes activados por factores de transcripción específicos se transcriben en sus correspondientes ARN mensajeros, los cuales salen del núcleo de la célula, y en el citoplasma son traducidos a proteínas en los ribosomas. Las proteínas sintetizadas pueden sufrir modificaciones químicas como son la fosforilación, acetilación o metilación entre otras con lo que se vuelven activas. Finalmente muchas de estas proteínas tienen actividad catalítica como enzimas convirtiendo sustrato específicos en productos que forman parte de un gran número de moléculas o metabolitos que nos indican el funcionamiento de una célula o de un individuo. En la actualidad han aparecido tecnologías de análisis masivo de los diferentes eventos que ocurren en la vía de expresión génica, donde se encuentra la transcriptómica donde se

estudia la expresión de miles de ARNs mensajeros, la proteómica la cual estudia por medio de técnicas de electroforesis bidimensional acopladas a espectrometría de masas la expresión de cientos de proteínas en una célula, y finalmente la metabolómica en la cual técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masas permiten identificar cientos de metabolitos en las células o fluidos de un individuo.

Con la ayuda de estas tecnologías se han estudiado los mecanismos de acción de varios nutrimentos presentes en alimentos sobre la expresión de genes, y uno se cuestiona si realmente algunos nutrimentos tendrán la capacidad de regular la expresión de genes que resulten en cambios benéficos para la salud en individuos que desarrollan enfermedades crónico degenerativas. A continuación se expone una serie de estudios experimentales que demuestran que existen nutrimentos que pueden tener efectos benéficos sobre el metabolismo durante la obesidad.

LA PROTEÍNA DE SOYA

La soya es una oleaginosa que ha tenido gran importancia en la alimentación de algunos países orientales como China y Japón, pero su consumo ahora se ha extendido en todo el mundo. La semilla de soya tiene la característica de tener una alta concentración de proteína (del 36% al 40%), la cual tiene una alta calidad biológica ya que proporciona a todos los aminoácidos indispensables para el crecimiento y desarrollo tanto de los humanos como de diferentes especies, particularmente de los roedores los cuales son utilizados como modelos experimentales. La proteína de soya también contiene una serie de moléculas con propiedades bioactivas que se conocen como isoflavonas dentro de las cuales las dos principales son la genisteína y la daidzína. Estudios experimentales en modelos animales, particularmente de la rata y del ratón han mostrado que cuando se proporciona a estos una dieta que contiene como fuente de proteína a la proteína de soya se observa que estos animales presentan concentraciones significativamente menores de triglicéridos y de colesterol en el suero que aquellos que son alimentados con una dieta que contiene como fuente de proteína a la caseína, que es la proteína de la leche y que también tiene un alto valor biológico. Interesantemente, se ha demostrado que si a estos modelos animales experimentales se le proporciona una dieta alta en grasa, es decir que consuman una dieta que contenga alrededor de 20% de grasa, aquellos animales que consumen en su dieta proteína de soya presentan menores concentraciones de triglicéridos y de colesterol en comparación con los que consumen caseína. Los datos experimentales también muestran que el consumo de proteína de soya previene la acumulación de lípidos, particularmente de triglicéridos en el hígado (3, 4). Es importante hacer notar que durante el desarrollo de la obesidad, una de las alteraciones metabólicas que se presentan en estos sujetos es la acumulación de lípidos en el hígado o esteatosis hepática, que puede derivar en esteatohepatitis y finalmente en cirrosis hepática, la cual es irreversible y letal al acusar falla del hígado. Por lo tanto, el hecho de que la proteína de soya reduzca la acumulación de lípidos en el hígado a pesar

de consumir una dieta alta en grasa que conlleva a la obesidad, es un efecto deseable en estos individuos.

Se ha preguntado cómo es que la proteína de soya es capaz de tener este efecto en el hígado. Los estudios de nutrigenómica han demostrado que el consumo de proteína de soya disminuye la expresión del factor de transcripción SREBP-1, el cual como ha sido mencionado controla la expresión de los genes que codifican para enzimas de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos como son la sintasa de los ácidos grasos, la enzima málica y la glicerol fosfato aciltransferasa entre otras. En consecuencia se produce una disminución en la síntesis de triglicéridos y por lo tanto la acumulación de estos, efecto que no se observa en los animales alimentados con caseína. La siguiente pregunta que se hace es quién disminuye la expresión y la actividad de ese SREBP-1. Los ganadores del premio nobel Goldstein y Brown demostraron que la hormona insulina estimula la expresión y actividad de este factor de transcripción. Los estudios en animales que consumen proteína de soya, muestran que esta evita la secreción excesiva de insulina lo que resulta en una menor expresión y activación del factor de transcripción SREBP-1 (5).

Estudios adicionales han demostrado que el menor estímulo en la secreción de insulina cuando se consume proteína de soya se debe a dos razones. La primera es que el patrón de aminoácidos que se presenta en el suero cuando se consume proteína de soya, estimula en un menor grado a las células beta de los islotes pancreáticos para liberar insulina que cuando los animales consumen caseína. Es decir, que los aminoácidos tienen la capacidad de estimular la secreción de insulina, pero la presencia de algunos aminoácidos tiene una mayor influencia en esta secreción, por lo que el efecto estimulador dependerá del tipo de proteína consumida en la dieta. El segundo mecanismo a través el cual la proteína de soya regula la secreción de insulina se asocia con la presencia de un grupo de moléculas que se encuentran unidas a la proteína de soya. Estas moléculas se conocen con el nombre de isoflavonas. Las principales isoflavonas de la proteína de soya son la genisteína y la daidzeína. Los estudios experimentales demuestran que estas isoflavonas tienen la capacidad de disminuir la liberación de insulina (6).

Estudios experimentales recientes han demostrado que las isoflavonas generan efectos biológicos en otros órganos y tejidos, particularmente en el músculo esquelético. En especial la genisteína estimula la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético. En la búsqueda del mecanismo a través del cual la genisteína incrementa la oxidación de ácidos grasos, se demostró que esta isoflavona es capaz de estimular la actividad de una enzima que se conoce con el nombre de adenosina monofosfato cinasa (AMPK por sus siglas en inglés Adenosine monophosphate kinase). Se conoce que esta enzima es el sensor energético de la célula, es decir que cuando la célula tiene una disminución en su concentración de ATP esta promueve los mecanismos para sintetizar esta molécula. Una de las vías para obtener ATP es la de oxidar ácidos grasos. El AMPK estimula este proceso oxidativo por dos mecanismos: 1. Activando la enzima carnitina-palmitoil transferasa (CPT-1),

la cual facilita la entrada de los ácidos grasos a la mitocondria para que sean oxidados, y 2. A que el AMPK funcione como factor de transcripción estimulando la expresión de genes de la vía de oxidación de ácidos grasos como la CPT-1 o la acil-CoA oxidasa (7).

Se ha preguntado cual es el beneficio de incrementar la oxidación de ácidos grasos en el músculo y diversos estudios indican que esto mejora sensibilidad a la insulina. La sensibilidad a la insulina depende de cuanta insulina se requiere para que entre la glucosa a las células. Cuando la sensibilidad es elevada, indica que se requiere de poca insulina para que la glucosa entre a las células. Cuando la sensibilidad a la insulina es baja se requieren mayores concentraciones de esa hormona para que entre la misma cantidad de glucosa a las células. Durante el desarrollo de la obesidad se ha demostrado que las personas presentan lo que se llama resistencia a la insulina, y esto indica que existe una baja sensibilidad a la insulina. Una de las razones principales para el desarrollo de esta resistencia a la acción de la insulina es que en personas obesas se presenta una acumulación excesiva de lípidos en el músculo esquelético, lo que interfiere con los procesos que son activados por la insulina para que ingrese la glucosa a las células. Estudios experimentales en modelos animales que desarrollan obesidad muestran que el consumo de proteína de soya o de la isoflavona genisteína disminuyen la resistencia a la insulina debido a que estimulan la oxidación de ácidos grasos y por lo tanto evitan la acumulación de lípidos en el músculo esquelético (7, 8).

Estudios en animales de experimentación que consumen dietas altas en grasa muestran que estos animales ganan mayor peso en comparación con aquellos que consumen dietas con un contenido adecuado de grasa. El aumento en la ganancia de peso está dado por un incremento en el tejido adiposo. El tejido adiposo está formado principalmente de células conocidas como adipocitos. Tanto en humanos como en animales obesos el número y tamaño de adipocitos es mayor que en sujetos o animales delgados. Cuando un adipocito crece excesivamente, éste se vuelve disfuncional, es decir que ya no es capaz de almacenar correctamente la grasa dietaria, lo que ocasiona una fuga excesiva de ácidos grasos al torrente sanguíneo los cuales se acumulan en otros órganos como el hígado, el músculo, el corazón entre otros, que daña a estos órganos. Adicionalmente, se conoce que los adipocitos liberan hormonas para mantener la homeostasis de energía corporal. Dentro de estas se encuentran la leptina, la adiponectina, la resistina entre otras 14 conocidas. El adipocito disfuncional libera estas hormonas de manera inadecuada lo que genera un estado aberrante de control de energía corporal. Interesantemente, animales alimentados con dietas altas en grasa las cuales contienen como fuente de proteína a la soya ganan menor peso y tejido adiposo que aquellas que consumen caseína. En consecuencia el consumo de proteína de soya previene la generación de adipocitos disfuncionales y por lo tanto un mejor control metabólico de la energía consumida en la dieta. No se conoce en la actualidad claramente cómo es que la proteína de soya permite esta regulación, sin embargo estudios de análisis de expresión de genes con micro arreglos demuestran que al menos alrededor de 80 genes se expresan

de manera diferencial con respecto a los que consumen caseína, y esto en parte sea la causa de la mejor funcionalidad de los adipocitos (9, 10).

En años recientes se ha establecido que las bacterias presentes en el intestino modulan la respuesta metabólica de las isoflavonas. El conjunto de bacterias en el intestino se le conoce como la microbiota la cual está formada por un diverso grupo de microorganismos. La microbiota ha añadido una mayor complejidad a la nutrigenómica debido a que ésta es capaz de modificar por un lado la biodisponibilidad de nutrimentos que no podrían ser utilizados naturalmente por el organismo. Por ejemplo polímeros de hidratos de carbono no digeribles como la celulosa, pueden ser digeridos por la microbiota liberando moléculas de glucosa que sí son absorbibles en el humano. De esta manera pueden incrementar las concentraciones de algunos nutrimentos que pueden modificar la expresión de genes específicos. Otra de las maneras en la que la microbiota puede tener efectos importantes sobre la expresión de genes de un individuo es a través de procesar algunos nutrimentos o algunos compuestos bioactivos de la dieta generando la producción de nuevas moléculas las cuales pueden regular con una mayor potencia la expresión de genes. Por ejemplo a partir de la daidzeína de la soya se forma una molécula conocida como equol, la cual tiene una potencia biológica significativamente mayor que la daidzeína. La conversión de daidzeína a equol la realiza la bacteria NATTS, sin embargo se conoce en la actualidad que no todas las personas tienen en su microbiota dicha bacteria, solo una de cada tres personas la tiene. Los formadores de equol tienen menor riesgo de presentar cáncer de próstata.

UVAS, MORAS AZULES Y ARÁNDANOS

Desde hace algunos años se ha demostrado que el consumo en cantidades moderadas de vino tinto previenen el riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque existe cierto debate en este hecho, se ha buscado cuál es el componente que podría estar relacionado con este beneficio a la salud. Estudios en el precursor del vino tinto que es la uva roja, han mostrado que ésta posee múltiples compuestos bioactivos con una estructura polifenólica. Los fenoles son estructuras químicas que contienen un anillo de benceno con grupos hidroxilo. Análisis en la composición de estos compuestos indican que el polifenol más abundante de las uvas rojas es el resveratrol.

Estudios en células y en animales de experimentación muestran que el resveratrol tiene la capacidad de estimular la oxidación de ácidos grasos a través de la activación de la enzima AMPK. Esto incrementa la capacidad de las mitocondrias a oxidar ácidos grasos y de estimular la transcripción de genes de la oxidación de ácidos grasos. Adicionalmente aunque aún controversial, se ha demostrado que el resveratrol estimula la actividad de una enzima desacetilante del grupo de las sirtuinas conocida como SIRT1. Una Enzima desacetilante es aquella que es capaz de quitar grupos acetilo de algunas proteínas haciéndolas biológicamente activas. Se ha demostrado que la SIRT1 es capaz de desacetilar a una proteína denominada coactivador del

receptor activado por peroxisomas (PPAR) gama (PGC1alfa por sus siglas en inglés PPAR gama coactivator 1). Esta proteína se ha demostrado que estimula dos procesos, uno la biogénesis mitocondrial lo que incrementa el número de mitocondrias así como la capacidad oxidativa, y dos estimula la expresión de genes de la oxidación de ácidos grasos. Como resultado de estos mecanismos el organismo utiliza de una manera más activa los lípidos, particularmente los triglicéridos, evitando que estos se acumulen y se prevenga el desarrollo de obesidad.

Análisis de diferentes frutos han mostrado que no sólo la uva posee resveratrol, sino que este está presente en otros alimentos como las moras azules y los arándanos entre muchos otros. Se ha demostrado en humanos que el resveratrol tiene la capacidad de activar a la enzima AMPK en el músculo esquelético, lo que ha dado como resultado una mejoría en el manejo de la glucosa y de los lípidos, y por lo tanto una mejora en la salud de estos sujetos (11).

SEMILLA DE CHÍA

La semilla de Chía es utilizada como un producto tradicional en el consumo del mexicano, como por ejemplo al añadirla al agua de limón, se obtiene de la planta salvia hispánica que es nativa de México y que es producida principalmente en el estado de Jalisco. La semilla de Chía fue utilizada ampliamente por los aztecas y se ha descrito que la utilizaban cuando realizaban largas travesías a pie. El análisis de la composición de la semilla de Chía muestra que además de su contenido de fibra dietaria contiene una importante cantidad de grasa en forma de aceite el cual tiene una proporción extraordinariamente elevada de ácido alfa linolénico (68%). Son pocos los aceites que tienen esta composición y otro de estos es el de linaza la cual se produce principalmente en Canadá. La importancia del ácido alfa linolénico es que es el precursor de los denominados ácidos grasos omega tres, los cuales se han reportado que tienen efectos benéficos para la salud y se les ha reconocido por su actividad antiinflamatoria.

Estudios en humanos muestran que el consumo de Chía también disminuye la concentración de lípidos sanguíneos, en especial de triglicéridos. Los estudios de nutrigenómica muestran que el ácido alfa linolénico es capaz de unirse directamente al factor de transcripción PPAR alfa y de este modo estimular la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos. Se ha demostrado que los ácidos grasos son ligandos naturales del PPAR alfa, sin embargo entre más dobles ligaduras tengan estos tienen una mayor afinidad por el PPAR alfa. Como se conoce, el ácido alfa linolénico posee dos dobles ligaduras, lo que lo hace afín a este factor de transcripción y por lo tanto estimula en mayor grado la oxidación de ácidos grasos. Por esta razón se explica que la Chía disminuya la concentración de triglicéridos en suero (12).

NOPAL

El nopal es un alimento típico de la dieta en México. El nopal es una cactácea de la especie *Opuntia ficus-indica*, el cual tiene una composición particular, siendo más del 80% agua y el resto son fibra dietaria, hidratos de carbono complejos, posee algunas vitaminas, en especial vitamina C y contiene polifenoles como la quercetina, kaempferol e isorramnetina. Históricamente, el nopal ha sido consumido por las culturas prehispánicas en México y es parte del símbolo nacional. Se han atribuido propiedades benéficas del nopal para la salud, sin embargo éstas se han demostrado en las últimas dos décadas. El consumo de nopal disminuye la elevación de los picos postprandiales de glucosa, después del consumo de un alimento en personas que presentan síndrome metabólico. Estudios de nutrigenómica en animales de experimentación muestran que a pesar del consumo de una dieta alta en grasa, la adición del nopal mantiene una sensibilidad adecuada a la insulina. Además se ha demostrado que el nopal reduce la expresión del factor de transcripción SREBP-1 e incrementa la expresión del factor PPAR alfa en el hígado. En consecuencia se produce una disminución de la lipogénesis hepática asociada con un incremento en la oxidación de ácidos grasos. Como resultado, los animales no acumulan grasa en el hígado, evitando el desarrollo de hígado graso (13).

PORTAFOLIOS DIETARIOS

Como se ha mencionado previamente, los alimentos contienen nutrimentos que les pueden proporcionar propiedades funcionales, muchas de ellas a través de mecanismos establecidos por la nutrigenómica. De ahí se ha derivado el concepto de alimentos funcionales, los cuales son alimentos que además de aportar un valor nutricional tienen un beneficio para la salud. En años recientes algunos grupos de investigación hipotizaron que el uso de una combinación de alimentos funcionales con mecanismos moleculares de acción sobre aspectos comunes metabólicos pudieran ser utilizados como estrategias para mejorar alteraciones metabólicas que se presentan en ciertas enfermedades. El primer grupo en el mundo que utilizó esta estrategia fue la del doctor David Jenkins de la Universidad de Toronto en Canadá en donde utilizaron la combinación de cuatro alimentos que incluyen a la proteína de soya, la avena, las almendras y los compuestos bioactivos denominados fitoesteroles integrados a mantequilla, en pacientes con colesterol elevado, condición conocida como hipercolesterolemia. El mecanismo molecular de acción de los cuatro alimentos incide sobre la regulación de expresión de genes involucrados en la biosíntesis y transporte de colesterol en el organismo. Los resultados mostraron que después de dos meses de consumo de este portafolio dietario se presentó una disminución del colesterol total y del colesterol LDL en estos sujetos. Posteriormente estudios en México establecieron que el consumo de un portafolio dietario conteniendo proteína de soya y fibra soluble, redujo también las concentraciones de colesterol en sujetos hipercolesterolémicos además de una reducción en la concentración de triglicéridos circulantes. Interesantemente, la disminución en la con-

centración de colesterol no fue la misma para todos los sujetos. En algunos la reducción fue de menos de un 5%, en otros no mayor al 10% y en otros entre el 10% y el 30%. Esto indica que existen factores que hacen a los individuos más respondedores a los tratamientos con portafolios dietarios que otros (14).

Para explicar esta variabilidad individual, la genómica nutricional tiene además de la nutrigenómica otra rama que es la nutrigenética, la cual puede dar explicación a las diferencias observadas en las respuestas metabólicas de los individuos a la dieta. La nutrigenética estudia cómo las variaciones genéticas, especialmente las de un solo nucleótido llamadas polimorfismos, hacen que un individuo pueda tener una respuesta diferente a un nutrimento en comparación con otro. Por ejemplo si en una posición de un gen en lugar de una base común, por ejemplo adenina, en algún otro individuo en dicha posición se encuentre otra base que no sea ésta. Esto puede hacer que un aminoácido que se encuentre codificado por un triplete de bases ahora codifique para otro, pero que tengan características químicas semejantes o no. En otros casos el cambio de esta base se puede localizar en la región promotora o regulatoria de un gen lo que puede alterar la unión de factores de transcripción que regulan la expresión de genes específicos. Esto puede cambiar la afinidad de un elemento de respuesta para un factor de transcripción teniendo como consecuencia o un aumento o una disminución en su capacidad de activar la transcripción. Para que estas variaciones sean consideradas como polimorfismos de un solo nucleótido también llamados SNPs (por sus siglas en inglés single nucleotide polymorphisms), deben presentarse en al menos el 1% de la población, y que no causen enfermedades debido a la falta de producción de la proteína o producción alterada de esta que no tienen actividad biológica.

Se conoce ahora que la variabilidad en la respuesta de los individuos al portafolio dietario de proteína de soya y fibra soluble se debe en parte a un polimorfismo que se presenta en el gen ABCA1 (15). Este gen codifica para una proteína cuya función está involucrada en lo que se conoce como transporte reverso de colesterol. Este transportador se encuentra presente en varios tipos celulares, entre ellos los hepatocitos que son células hepáticas, en el páncreas, o en los macrófagos entre otros. Su función es la de remover el exceso de colesterol de estas células y transferirlo a acarreadores de colesterol presentes en la circulación sanguínea que se conocen como lipoproteínas de alta densidad o HDL (por su siglas en inglés high density lipoprotein). Estas lipoproteínas se encargan de transportar el exceso de colesterol de los diversos órganos en el cuerpo hacia el hígado en donde es procesado para ser eliminado a través de la bilis. El polimorfismo detectado en los sujetos respondedores a la dieta se conoce como ABCA1 R230C. En este polimorfismo se presenta un cambio de una citosina por una timina en la posición 1001 del transcrito, que origina un cambio de una arginina (R) por una cisteína (C) en la posición 230 de la proteína (R230C). Interesantemente, los sujetos que presentan el polimorfismo tienen bajas concentraciones de colesterol HDL, lo que les da un mayor riesgo de tener enfermedad cardiovascular, sin embargo son los que mejor responden al

tratamiento con el portafolio dietario incrementando la concentración de colesterol HDL, dándoles una mayor protección cardiovascular.

Durante el desarrollo de la obesidad se presenta en estos individuos lo que se denomina síndrome metabólico. Este síndrome se determina a partir de la presencia de una circunferencia de cintura aumentada, hipertensión, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y concentraciones de colesterol HDL bajas. Cuando se realiza una intervención adecuada para disminuir el sobrepeso, las alteraciones que se presentan en el síndrome metabólico se revierten. Sin embargo, si estas alteraciones no se controlan se presentará en estos individuos diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular cuyas alteraciones son irreversibles. Se ha desarrollado un portafolio dietario para mejorar las alteraciones de los parámetros bioquímicos en personas con síndrome metabólico (16). La combinación de alimentos funcionales utilizados son la proteína de soya, en nopal, la semilla de Chía y la avena. Se ha demostrado que el consumo de este portafolio por dos meses disminuye las concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, he incrementa la concentración de colesterol HDL, con lo que se revierten las anormalidades del síndrome metabólico y mejoran el pronóstico del paciente para que no desarrolle diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular. Estos efectos ocurren debido a la regulación molecular de expresión de genes del metabolismo de los lípidos y de la glucosa como ha sido mencionado previamente a través de los estudios de la nutrigenómica.

Finalmente es importante el entender que varios de los beneficios de un portafolio dietario pueden estar asociados a modificaciones que ocurren en la microbiota. Como se ha establecido, la microbiota tiene la capacidad de generar metabolitos que influirán en mecanismos bioquímicos y de expresión de genes que pueden tener consecuencias benéficas o nocivas para el organismo. El tipo de microbiota estará asociada con el estado fisiológico del individuo, de la dieta que consuma y recientemente se ha sugerido que ésta dependa de variantes genéticas de polimorfismos específicos. Investigación actual se lleva a cabo en este campo para entender dichas interacciones.

CONCLUSIÓN

La evidencia descrita claramente fundamenta que el conocimiento de los mecanismos de acción de los nutrimentos a través de la nutrigenómica permitirán desarrollar nuevas estrategias dietarias para el tratamiento y prevención de enfermedades crónico degenerativas como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. El uso de la combinación de alimentos funcionales con mecanismos de acción que permitan la activación de genes específicos, podrán ser utilizados como una estrategia adecuada, de bajo costo, con el uso de alimentos regionales y que no producen efectos colaterales como los de los medicamentos para mejorar la respuesta metabólica de un individuo.

Por otro lado los estudios utilizando las herramientas de la nutrigenómica, permitirán recomendar a la población el consumo de alimentos que tengan propiedades adicionales a las nutricionales para prevenir alteraciones metabólicas que en un futuro se traduzcan en la aparición de enfermedades crónico degenerativas.

Finalmente, es importante el entender que los mecanismos de transcripción de genes regulados por factores de transcripción dependen de cambios epigenéticos de la cromatina. Se ha caracterizado que la acetilación de las histonas permite la transcripción de los genes. Sin embargo, regiones del genoma hipoacetiladas producen una cromatina compacta que no permiten la transcripción de genes. Interesantemente estos mecanismos epigenéticos pueden estar modulados por factores dietarios, por lo que puede producir cambios en la expresión de genes sin necesidad de que ocurran variaciones en la secuencia del genoma.

Con este trabajo se muestra la gran importancia de la interacción de los genes con los nutrimentos para mantener la homeostasis en el organismo, y que un desequilibrio en esta interacción incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacob F, Perrin D, Sanchez C, Monod J. [Operon: a group of genes with the expression coordinated by an operator]. *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l'Academie des sciences*. 1960 Feb 29;250:1727-9.
2. Torres N, Tovar AR. La genómica de la nutrición: una nueva visión de la nutriología. *Cuad Nutr*. 2013;36:219-31.
3. Torre-Villalvazo I, Tovar AR, Ramos-Barragan VE, Cerbon-Cervantes MA, Torres N. Soy protein ameliorates metabolic abnormalities in liver and adipose tissue of rats fed a high fat diet. *The Journal of nutrition*. 2008 Mar;138:462-8.
4. Tovar AR, Torre-Villalvazo I, Ochoa M, Elias AL, Ortiz V, Aguilar-Salinas CA, Torres N. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats. *Journal of lipid research*. 2005 Sep;46:1823-32.
5. Ascencio C, Torres N, Isoard-Acosta F, Gomez-Perez FJ, Hernandez-Pando R, Tovar AR. Soy protein affects serum insulin and hepatic SREBP-1 mRNA and reduces fatty liver in rats. *The Journal of nutrition*. 2004 Mar;134:522-9.
6. Noriega-Lopez L, Tovar AR, Gonzalez-Granillo M, Hernandez-Pando R, Escalante B, Santillan-Doherty P, Torres N. Pancreatic insulin secretion in rats fed a soy protein high fat diet depends on the interaction between the amino acid pattern and isoflavones. *The Journal of biological chemistry*. 2007 Jul 13;282:20657-66.
7. Palacios-Gonzalez B, Zarain-Herzberg A, Flores-Galicia I, Noriega LG, Aleman-Escondrillas G, Zarinan T, Ulloa-Aguirre A, Torres N, Tovar AR. Genistein stimulates fatty acid oxidation in a leptin receptor-independent manner through the JAK2-mediated phosphorylation and activation of AMPK in skeletal muscle. *Biochimica et biophysica acta*. 2014 Jan;1841:132-40.

8. Gonzalez-Granillo M, Steffensen KR, Granados O, Torres N, Korach-Andre M, Ortiz V, Aguilar-Salinas C, Jakobsson T, Diaz-Villasenor A, et al. Soy protein isoflavones differentially regulate liver X receptor isoforms to modulate lipid metabolism and cholesterol transport in the liver and intestine in mice. *Diabetologia*. 2012 Sep;55:2469-78.
9. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. Soya protein attenuates abnormalities of the renin-angiotensin system in adipose tissue from obese rats. *The British journal of nutrition*. 2012 Jan;107:36-44.
10. Frigolet ME, Torres N, Uribe-Figueroa L, Rangel C, Jimenez-Sanchez G, Tovar AR. White adipose tissue genome wide-expression profiling and adipocyte metabolic functions after soy protein consumption in rats. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2011 Feb;22:118-29.
11. Feige JN, Lagouge M, Canto C, Strehle A, Houten SM, Milne JC, Lambert PD, Matak C, Elliott PJ, Auwerx J. Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. *Cell metabolism*. 2008 Nov;8:347-58.
12. Tovar AR, Diaz-Villasenor A, Cruz-Salazar N, Ordaz G, Granados O, Palacios-Gonzalez B, Tovar-Palacio C, Lopez P, Torres N. Dietary type and amount of fat modulate lipid metabolism gene expression in liver and in adipose tissue in high-fat diet-fed rats. *Archives of medical research*. 2011 Aug;42:540-53.
13. Moran-Ramos S, Avila-Nava A, Tovar AR, Pedraza-Chaverri J, Lopez-Romero P, Torres N. *Opuntia ficus indica* (nopal) attenuates hepatic steatosis and oxidative stress in obese Zucker (fa/fa) rats. *The Journal of nutrition*. 2012 Nov;142:1956-63.
14. Torres N, Guevara-Cruz M, Granados J, Vargas-Alarcon G, Gonzalez-Palacios B, Ramos-Barragan VE, Quiroz-Olguin G, Flores-Islas IM, Tovar AR. Reduction of serum lipids by soy protein and soluble fiber is not associated with the ABCG5/G8, apolipoprotein E, and apolipoprotein A1 polymorphisms in a group of hyperlipidemic Mexican subjects. *Nutrition research*. 2009 Oct;29:728-35.
15. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Larrieta E, Canizales-Quinteros S, Torres N. Increase in HDL-C concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Molecular genetics and metabolism*. 2010 Oct-Nov;101:268-72.
16. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Aguilar-Salinas CA, Medina-Vera I, Gil-Zenteno L, Hernandez-Viveros I, Lopez-Romero P, Ordaz-Nava G, Canizales-Quinteros S, et al. A dietary pattern including nopal, chia seed, soy protein, and oat reduces serum triglycerides and glucose intolerance in patients with metabolic syndrome. *The Journal of nutrition*. 2012 Jan;142:64-9.

PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS MECANISMO DE ACCIÓN Y RECOMENDACIONES PARA SU USO

Dra. Claudia Herrera
Dr. Francisco Guarner

PROBIÓTICOS

A principios del siglo 20, Ilya Metchnikoff el ganador del premio Nobel y profesor en el Instituto de Pasteur, postuló que el envejecimiento es causado por bacterias tóxicas en el intestino y que en cambio, el ácido láctico producido por lactobacilos podría prolongar la vida. Henry Tissier, del Instituto Pasteur, aisló por primera vez *Bifidobacterium* de un lactante, y nombró a la bacteria *Bacillus bifidus communis*. (1) Tissier afirmó que las bifidobacterias desplazarían a las bacterias proteolíticas que causan diarrea y recomendó la administración de bifidobacterias a bebés que sufren de este síntoma. La primera referencia al término "probiótico" se remonta a 1965 por Lilly y Stillwell (2), que definen los probióticos como "sustancias activas que son esenciales para el desarrollo sano de la vida". Actualmente se definen como "microorganismos vivos que cuando se consumen en cantidades adecuadas, confieren un efecto sobre la salud del huésped" (3).

Las características generales para que una cepa bacteriana pueda ser considerada como probiótico incluyen, en primer lugar, que la cepa debe alcanzar su sitio de acción, por lo general el intestino, y sobrevivir durante su ingestión (el ácido del estómago y pH intestinal, la presencia de sales biliares). Debe quedar demostrado su efecto beneficioso para el anfitrión y su ingestión no debe presentar ningún riesgo. Y además debe mantener sus características y permanecer estable durante el proceso de fabricación y conservación (3). Según las directrices actuales, los probióticos deben estar caracterizados en tres niveles: género, especie y cepa, es fundamental destacar la idea de que sus propiedades dependen de los tres y no pueden atribuirse a otras cepas, aunque compartan el mismo género y especie (1).

La mayoría de los probióticos de los que disponemos hoy pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Sin embargo, otras bacterias y algunas levaduras pueden tener propiedades probióticas, y un consenso reciente de la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (www.isapp.net) propone que algunas cepas de especies comensales de la microbiota intestinal humana, como por ejemplo el *Faecalibacterium prausnitzii* y la *Akkermansia muciniphila*, puedan considerarse probióticos si se demuestra su seguridad y eficacia en determinadas indicaciones de salud.

Los lactobacilos y las bifidobacterias son bacterias productoras de ácido láctico gram-positivas que constituyen una parte importante de la microflora intestinal normal en animales y humanos. Los lactobacilos tienen necesidades nutricionales complejas y son estrictamente fermentativos, aerotolerantes o anaeróbicos facultativos, acidúricos y acidófilos. Se encuentran en una variedad de hábitats que contengan sustratos como carbohidratos, por ejemplo las membranas mucosas de humanos y animales, en plantas o material de origen vegetal, y productos lácteos fermentados o comida en fermentación.

Las bifidobacterias constituyen una parte importante de la microflora intestinal normal en los seres humanos a lo largo de la vida. Aparecen en las heces unos días después de nacer y aumentan en número a partir de entonces. El número de bifidobacterias en el colon de los adultos es de 10^{10} - 10^{11} ufc/gr, pero este número disminuye con la edad. La mayoría son estrictamente anaeróbicas.

MECANISMOS DE ACCIÓN

La modulación de la microbiota intestinal es uno de los posibles efectos beneficiosos de los probióticos. Los mecanismos por los cuales los probióticos son capaces de combatir y desplazar a patógenos incluyen la reducción del pH luminal, la competencia por nutrientes, la secreción de compuestos antimicrobianos (bacterocinas), la prevención de la adhesión patógenos al epitelio, y la inducción de la producción de compuestos antimicrobianos (defensinas y otros) por parte del anfitrión(4, 5). Por estos mecanismos los probióticos no sólo son capaces de antagonizar a los patógenos, sino también de prevenir el sobrecrecimiento bacteriano. Además, un estudio en individuos con ileostomía ha demostrado que la administración oral de una dosis de *Lactobacillus plantarum* (10^9 ufc) tiene un impacto notable en la composición de la microbiota del intestino delgado (6).

Los probióticos pueden actuar directamente en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, por interacción directa con la microbiota intestinal o por actividad enzimática. También pueden interactuar directamente con la mucosa intestinal y el epitelio influyendo en la función de barrera intestinal y el sistema inmune de la mucosa(7). Los probióticos pueden tener efectos fuera del tubo digestivo, por ejemplo en el sistema inmunológico sistémico y en otros órganos, como el hígado y el cerebro(8).

La eficacia de los probióticos ha sido estudiada en la enfermedad inflamatoria intestinal (Enf. Crohn, colitis ulcerosa y reservoritis), el síndrome de intestino irritable, el estreñimiento, la diarrea, el cáncer de colon, la enfermedad cardiovascular, la enterocolitis necrotizante, enfermedades alérgicas, la obesidad y trastornos metabólicos y éstos han sido objeto de revisiones sistemáticas, así como de revisiones Cochrane (9-14).

PREBIÓTICOS

La definición de prebiótico fue propuesta por Gibson y Roberfroid en 1995 que aplicaron este término a los ingredientes no digeribles de la comida que promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies bacterianas beneficiosas para la salud (14). Los sinbióticos son productos que incluyen probióticos y prebióticos, concepto que también fue introducido por Gibson y Roberfroid.

El concepto de prebiótico se define por tres criterios esenciales: (1) debe ser una sustancia no alterable, ni hidrolizable, ni absorbible durante su tránsito por el tracto digestivo superior (estómago e intestino delgado), (2) debe ser un sustrato fermentable por un grupo o grupos de bacterias comensales del colon, (3) su fermentación debe ser selectiva estimulando el crecimiento y/o la actividad de bacterias intestinales asociadas a efectos saludables para el anfitrión. Estos tres criterios deben demostrarse por procedimientos científicos como requerimiento ineludible para que una sustancia sea considerada como prebiótico.

Los prebióticos más estudiados son carbohidratos como la inulina y las oligo-fructosas derivadas de la inulina (fructo-oligosacáridos o FOS), los galacto-oligosacáridos (GOS) y el disacárido lactulosa. Como son polímeros no hidrolizables, no se absorben y transitan virtualmente intactos por el intestino delgado de modo que llegan al colon prácticamente sin modificación alguna en su estructura química. Las bifidobacterias de la microbiota autóctona, y también algunas especies del género lactobacilo, poseen los enzimas metabólicos adecuados para hidrolizar los polímeros y consumir los monosacáridos por fermentación anaerobia. Esta ventaja metabólica les brinda la oportunidad de proliferar de modo selectivo gracias al aporte de energía que consiguen de dichos sustratos.

Algunos de los prebióticos desarrollados hasta la fecha (p. ej. la inulina) podrían considerarse también como fibra dietética, en tanto que son carbohidratos complejos de origen vegetal y no digeribles en el intestino humano, pero no es necesario que todo prebiótico sea también fibra. Por ejemplo, el disacárido lactulosa es un prebiótico y no es fibra dietética por no tener origen vegetal ni ser un carbohidrato complejo. El concepto de prebiótico se distingue del concepto de fibra, y no debe confundirse.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los prebióticos pueden optimizar las funciones de la microbiota. En primer lugar, producen cambios en su composición. La capacidad bifidogénica de la inulina y las oligo-fructosas ya se ha mencionado anteriormente. Numerosos estudios humanos han demostrado un incremento de bifidobacterias en heces tras ingesta oral de inulina a dosis entre 5 y 15 gramos por día(15).

La respuesta bifidogénica alcanza su máximo en pocos días, menos de una semana, y se mantiene mientras continúa la ingesta del prebiótico. Al suspender la ingesta de inulina el número de bifidobacterias en heces disminuye paulatinamente hasta retornar a los niveles basales, aproximadamente en un período de 2 semanas. El índice prebiótico es el incremento del número absoluto de bifidobacterias por gramo de prebiótico consumido. En el caso de la inulina el índice medio es de 400 millones de bacterias por gramo de inulina. Las oligo-fructosas son algo más bifidogénicas y el índice medio es de 600 millones por gramo de producto.

La fermentación de prebióticos de tipo oligo-sacárido como las oligo-fructosas y la lactulosa se realiza primordialmente en el ciego. En cambio los polisacáridos de cadena más larga como la inulina (polímero de 20 a 60 monosacáridos tipo fructosa) se fermentan a lo largo de tramos más largos, desde ciego hasta colon transversal e incluso colon izquierdo. La fermentación produce ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico, butírico) y reduce discretamente el pH intraluminal (valores alrededor de 6). Las bifidobacterias y lactobacilos producen fundamentalmente ácido láctico o lactatos, y a su vez los lactatos pueden transformarse en butírico por acción de otros grupos bacterianos de la microbiota indígena (*Roseburia* y otros). El butírico es un producto final muy relevante para la fisiología del colon, en tanto que es la fuente de energía más importante para las células del epitelio. Por ello, se considera que la producción de ácidos grasos de cadena corta tras la ingesta de un prebiótico determinado, y en especial la producción de butírico, son índices muy útiles para valorar la eficacia de dicho prebiótico.

Un aspecto importante y bien demostrado es el incremento de la absorción de calcio que se deriva de la fermentación colónica de algunos prebióticos (inulina, oligo-fructosas y lactulosa). Existen abundantes estudios experimentales y varios ensayos humanos controlados que han confirmado esta propiedad de dichos prebióticos (15). El efecto se produce a nivel de intestino grueso y se asocia a la generación de ácidos grasos de cadena corta. La respuesta es más intensa en aquellos individuos que tienen niveles bajos de absorción de calcio. Los estudios de intervención en humanos han confirmado este efecto en mujeres adolescentes y también tras la menopausia, que serían poblaciones diana para esta indicación. Los estudios a largo plazo demuestran que el efecto se mantiene mientras continúa la ingesta de prebióticos tipo inulina (16).

Otro tema que está atrayendo mucho interés es la capacidad de la inulina y las oligo-fructosas de influenciar el metabolismo hepático de los lípidos. La ingesta de esos prebióticos se asocia a una corrección de la hipertrigliceridemia en modelos experimentales y estudios humanos. El exceso de triglicéridos en plasma está relacionado con el desarrollo de diabetes del adulto (tipo 2) por resistencia a la insulina y la esteatosis hepática no alcohólica, dentro de lo que se conoce como síndrome metabólico. Los estudios experimentales demuestran que la ingesta de inulina reduce la lipogénesis a partir de mono-sacáridos en el hígado. El efecto parece derivarse de la generación

de propionato en ciego, que se absorbe y llega al hígado por vía de la vena porta. El propionato inhibe la lipogénesis hepática. Además, el consumo de prebióticos de tipo inulina incrementa la producción de péptidos anorexigénicos (péptido glucagón-like 1, GLP-1, y péptido YY) en la mucosa intestinal. Estudios humanos preliminares han demostrado que la inulina es eficaz para revertir la esteatosis hepática no alcohólica (15).

Por último, es también interesante destacar que el consumo de diversos prebióticos incrementa la bio-masa y por tanto favorece la formación del bolo fecal. Esta propiedad que es común a diversos prebióticos es útil para la prevención y tratamiento del estreñimiento.

RECOMENDACIONES PARA SU USO

A finales del año 2013, el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane incluía 609 estudios controlados que han investigado la eficacia de probióticos, prebióticos o sinbióticos en diversas situaciones clínicas o pre-clínicas. Además, los expertos de Cochrane han publicado 12 revisiones sistemáticas sobre el tema.

Un área principal de aplicaciones de probióticos y prebióticos ha sido la prevención y el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Hay amplia evidencia científica que documenta la eficacia de determinadas cepas probióticas en procesos agudos del aparato digestivo. Algunas de estas indicaciones ya forman parte de la práctica clínica. En cambio el uso de probióticos o prebióticos en procesos gastrointestinales crónicos es mucho más limitado. La Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) publica una guía práctica sobre el uso de probióticos y prebióticos en gastroenterología, que se actualizó este año 2014. La guía de la WGO fue elaborada por un grupo de expertos internacionales y traducida a distintos idiomas, de modo que está disponible en la página web de la organización en sus versiones inglesa, francesa, española, portuguesa, rusa y china (mandarín).

Es interesante resaltar que la guía clínica incluye dos tablas de indicaciones precisas que pueden tratarse con probióticos o prebióticos. La tabla indica el producto específico para cada indicación, la dosis recomendada, y el nivel de evidencia, evitando por tanto recomendaciones generalizadas que no tienen fundamento científico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012 Jul;46(6):468-81. PubMed PMID: 22688142.
2. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*. 1965 Feb 12;147(3659):747-8. PubMed PMID: 14242024.
3. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria 2001 1-4 October; Córdoba, Argentina.
4. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *The British journal of nutrition*. 2002 Sep;88 Suppl 1:S39-49. PubMed PMID: 12215180.
5. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Feb;15(2):300-10. PubMed PMID: 18626975.
6. Zoetendal EG, Raes J, van den Bogert B, Arumugam M, Booiijink CC, Troost FJ, et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *The ISME journal*. 2012 Jul;6(7):1415-26. PubMed PMID: 22258098. Pubmed Central PMCID: 3379644.
7. Van Baarlen P, Troost F, van der Meer C, Boekschoten M, Brummer RJ, et al. Human mucosal in vivo transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4562-9. PubMed PMID: 20823239. Pubmed Central PMCID: 3063594.
8. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Medecine et maladies infectieuses*. 2014 Jan;44(1):1-8. PubMed PMID: 24290962.
9. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010 Sep;7(9):503-14. PubMed PMID: 20664519.
10. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clinical nutrition*. 2010 Dec;29(6):701-25. PubMed PMID: 20576332.
11. Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *The Medical journal of Australia*. 2008 Mar 3;188(5):304-8. PubMed PMID: 18312197.
12. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):913-6 e7. PubMed PMID: 22728514.
13. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2010 Aug;69(3):434-41. PubMed PMID: 20540826.
14. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (11):CD003048. PubMed PMID: 21069673.
15. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *The British journal of nutrition*. 2010 Aug;104 Suppl 2:S1-63. PubMed PMID: 20920376.
16. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM. Young adolescents who respond to an inulin-type fructan substantially increase total absorbed calcium and daily calcium accretion to the skeleton. *The Journal of nutrition*. 2007 Nov;137(11 Suppl):2524S-6S. PubMed PMID: 17951496.



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 102, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en febrero de 2014 en Litográfica Ingramex,
S.A. de C.V. Centeno 162-1 Col. Granjas Esmeralda C.P. 09810 México D.F.