

Efecto de los antibióticos en el microbioma intestinal

DR. MAURICIO MONTERO GARCÍA

Microbiólogo Químico Clínico 1719. Encargado sección de bacteriología Hospital de Los Chiles,
teléfono: 8887-3174 / 2245-5779; mont26@hotmail.com

Recibido: 8 diciembre 2015

Aceptado: 23 marzo 2016

RESUMEN

El uso de antibióticos contribuye con la eliminación de microorganismos patógenos, sin embargo, su uso puede originar alteraciones que afectan la relación mutualista que hay entre el hospedero y la microbiota, incrementando la susceptibilidad a una enfermedad, colonización de patógenos oportunistas y derivando en una desregulación inmune.

Palabras clave: Antibiótico, Microbioma, alteración.

ABSTRACT

The use of antibiotics contributes to the elimination of pathogenic microorganisms, but their use can lead to alterations affecting the mutual relationship between the host and microbiota, increasing susceptibility to disease, colonization of opportunistic pathogens and resulting in deregulation immune.

Key words: Antibiotic, Microbiome, alteration.

Introducción

Los antibióticos han sido utilizados para tratar infecciones bacterianas desde hace muchos años (Willing *et al*, 2011). Sin embargo, la resistencia a múltiples antibióticos se ha incrementado en las últimas décadas y ha cambiado la capacidad de tratar infecciones (Sommer *et al*, 2009). Su uso origina alteraciones que pueden afectar la relación mutualista que hay entre la microbiota y el hospedero, que podrían derivar en una desregulación inmune e incrementar la susceptibilidad a una enfermedad o promover la colonización de patógenos oportunistas, como

Candida albicans (Sobel, 2007). Uno de los ejemplos clásicos es la diarrea asociada al uso de antibióticos causada por *Clostridium difficile* y la subsecuente colitis pseudomembranosa (Willing *et al*, 2011).

Uso y efectos de los antibióticos sobre la microbiota intestinal

Los antibióticos se administran selectivamente para combatir determinados patógenos, sin embargo, muchos antibióticos tienen un amplio espectro y afectan el microbioma (Nathan, 2004). Aunque los antibióticos son diseñados y empleados contra microorganismos patógenos, miembros de la microbiota se ven afectados disminuyendo la diversidad de la comunidad, la biomasa e incluso algunos miembros no pueden restablecerse luego del tratamiento (Sommer *et al*, 2009).

La secuenciación del genoma completo de muchas especies ha revelado que muchos de los genes de resistencia portados por algunas cepas no han evolucionado dentro de la cepa secuenciada sino que han sido adquiridos lateralmente (Sommer *et al*, 2009). El uso de antibióticos tiene efectos sobre la flora intestinal la que a su vez puede adquirir y difundir genes de resistencia (Antunes *et al*, 2011, Jakobsson *et al*, 2010). Esta transmisión de elementos codificados se da por medio de elementos móviles, los cuales se diseminan en una gran variedad de interacciones en la comunidad microbiana (Sommer *et al*, 2009).

Los antibióticos en etapas prenatales se utilizan para tratar infecciones como corioamionitis y también como profilaxis para prevenir infecciones en el neonato. Después del

nacimiento, una proporción de los recién nacidos pueden ser sometidos a un tratamiento con antibióticos ante una sospecha de sepsis. Aunque esta práctica es para salvar vidas en caso de enfermedad, la exposición a los antibióticos en el período prenatal también podría perturbar las interacciones entre la microbiota y el hospedero (Rautava *et al*, 2012).

La terapia con antibióticos de amplio espectro perinatal materna se ha asociado con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante y la parálisis cerebral en el bebé. Postnatalmente, la administración prolongada de antibióticos empíricos ante la sospecha de sepsis, aun cuando la infección no se confirmó, también aumenta el riesgo de muerte y de enterocolitis necrotizante en el recién nacido prematuro (Kenyon *et al*, 2008). El uso de antibióticos en el primer año de vida también se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias intestinales en la infancia (Rautava *et al*, 2012).

La maduración postnatal del intestino, modulada en parte por la colonización bacteriana, finaliza con el establecimiento de una barrera eficaz a los antígenos lumenales y bacterias. El uso de antibióticos en edades tempranas puede alterar la colonización bacteriana del intestino y, consecuentemente, puede perjudicar la maduración de la función de la barrera intestinal (Schumann *et al*, 2005).

El tratamiento con amoxicilina genera una erradicación de *Lactobacillus* en todo el intestino y una drástica reducción de bacterias aerobias y anaerobias en el colon, en particular *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus*. El tratamiento neonatal con antibióticos ha mostrado que reduce la diversidad de la microbiota intestinal y reduce la colonización de especies beneficiosas como *Bifidobacteria* y *Lactobacilli*, e induce la colonización de cepas resistentes a antibióticos o cepas patógenas (Schumann *et al*, 2005).

Luego del tratamiento con ciprofloxacina, la distribución filogenética del microbioma intestinal humano se restablece; sin embargo, es probable que se haya enriquecido en la resistencia contra este antibiótico. Además, se ha observado la resistencia persistente a claritromicina en enterococos comensales aún años después

del cese de la terapia con antibióticos. También se ha encontrado resistencia a eritromicina en bacterias aisladas de cultivos orales de niños que no han sido tratados con este antibiótico (Sommer *et al*, 2009).

Un tratamiento común para *Helicobacter pylori* es una terapia triple con claritromicina, metronidazol y omeprazol. Este tratamiento puede permitir el desarrollo de resistencia a este antibiótico en cepas de *H. pylori* y algunos miembros de la microbiota intestinal (Jonsson *et al*, 2005). Un mecanismo para la resistencia de macrólidos es la resistencia a metilasas codificadas en genes *erm*, que puede estar localizado en el cromosoma, plásmidos, o como parte de un transposon, y la enzima metila el ARN 23S ribosomal y así impide la unión de ese antibiótico (Jakobsson *et al*, 2010). El hallazgo de este gen en *Bacteroidetes* y el intercambio con bacterias de la flora intestinal se ha incrementado en las últimas décadas, lo que sugiere que la microbiota intestinal es un reservorio de genes de resistencia que podrían transferirse a posibles patógenos (Sommer *et al*, 2009).

Un estudio realizado en el 2009 por Jakobsson y colaboradores demostró que luego de la administración de claritromicina se ve afectada la microbiota intestinal, afectando principalmente *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. En el caso de miembros de *Firmicutes* y *Proteobacteria* se observa un incremento luego de haber iniciado el tratamiento, sin embargo se da una disminución de *Bifidobacterium* y *Collinsella*, miembros del filum Actinobacteria (Jakobsson *et al*, 2009).

El tratamiento con estreptomycin incrementa la susceptibilidad a infecciones entéricas y además tiene un efecto sobre la estructura y función de la microbiota intestinal (Antunes *et al*, 2009). Al afectar la microbiota intestinal, el uso de antibióticos repercute directamente en las vías metabólicas utilizadas por los microorganismos afectando hasta en un 87% todos los metabolitos detectados. En ese estudio realizado por Antunes y colaboradores muestran como la flora intestinal disminuye luego del uso de antibióticos, y es hasta después de los 6 días post tratamiento que la flora intestinal vuelve a sus

valores normales comparados con los controles. Así mismo, estos autores demuestran como muchas vías metabólicas, como la de algunos azúcares, aminoácidos, ácidos biliares, eicosanoides, esteroides y ácidos grasos, se ven afectadas, ya sea que incrementan o disminuyen su actividad por lo que pueden generar estados pro inflamatorios (Antunes *et al*, 2009).

El uso de vancomicina reduce la diversidad de las comunidades intestinales y su estructura es diferente comparada con los grupos control. En un estudio, realizado por Robinson y Young, los ratones que fueron tratados con vancomicina tuvieron una disminución en los miembros de los fila de los *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, mientras que miembros de *Proteobacteria* aumentaron con respecto al grupo control (Robinson & Young, 2010).

En este estudio realizado en ratones tratados con vancomicina se observó una disminución en la concentración de aminoácidos y ácidos grasos de cadena corta en las heces en comparación con ratones no tratados, lo que indica una alteración en la fermentación de los carbohidratos lo que trae consigo una alteración en la salud e inmunidad intestinal (Robinson & Young, 2010).

El uso de antibióticos altera la composición de la microbiota gastrointestinal y la respuesta del hospedero a señales específicas de la flora bacteriana. La administración de dosis subterapéuticas aumenta la adiposidad en ratones jóvenes e incrementa los niveles de hormonas relacionadas con el metabolismo (Cho *et al*, 2012). En un estudio realizado en ratones, a los cuales se les administraban dosis subterapéuticas de vancomicina y penicilina, se observó un incremento en el GIP comparado con los ratones control. El GIP es una incretina sintetizada por células K del intestino delgado con receptores localizados en los adipocitos y que estimulan la actividad de la lipoprotein lipasa (Miyawaki *et al*, 2002).

Los esteroides y los eicosanoides son importantes mediadores inflamatorios y han sido implicados en respuestas inmunológicas a infecciones, y está bien establecido que la microbiota intestinal es crítica para la defensa contra microorganismos patógenos. El hecho de que

el uso de antibióticos afecta las vías implicadas en la respuesta a una infección sugiere que la microbiota intestinal está implicada en el mantenimiento de un estado de alerta a través del control de estos potentes mediadores inflamatorios y que este fenómeno podría estar implicado en la resistencia a procesos infecciosos (Antunes *et al*, 2009).

Existe una compleja red de codependencia entre los microorganismos que conforman el microbioma y se ha establecido un modelo de interacción ecológica. Muchos microorganismos pueden depender de otros miembros para la generación, utilización y desecho una gran variedad de metabolitos (Willing *et al*, 2011). Dado que la microbiota es muy activa metabólicamente y puede co-metabolizar muchos compuestos endógenos y xenobióticos, claramente tiene el potencial de afectar la composición bioquímica de tejidos y fluidos del hospedero (Yap *et al*, 2008).

Cuando se utilizan antibióticos, las relaciones simbióticas entre miembros de flora bacteriana se ven afectadas por lo que se da un cambio en los perfiles metabólicos del contenido intestinal y en las heces, así como los de la sangre y orina luego de la absorción de metabolitos del intestino (Willing *et al*, 2011)

El uso de antibióticos altera las interacciones específicas que se dan entre el hospedero y la microbiota, se da una pérdida en el reconocimiento de ligandos bacterianos y por ende una pérdida de señales específicas de metabolitos producidos por la microbiota que lleva milenios de coevolución con el hospedero. Esto puede traer consigo una desregulación en la respuesta inmune innata. El desbalance en la homeostasis de la microbiota intestinal por el uso de antibióticos reduce la exposición de patrones moleculares asociados a microorganismos con las células epiteliales, trayendo consigo una disminución en la producción de péptidos antimicrobianos, lo cual puede facilitar la invasión de patógenos entéricos (Fig. 1) (Willing *et al*, 2011).

El uso de macrólidos tiene un efecto no antimicrobiano en la fisiología del hospedero ya que típicamente este antibiótico disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias incluyendo la IL-1, IL-8, proteína inflamatoria de

los macrófagos y hay una disminución en la infiltración de los neutrófilos (Cho *et al*, 2012)

La microbiota tiene muchos papeles claves en la preparación de la mucosa del sistema inmune ante una posible infección. Varios estudios utilizando antibióticos han revelado que la microbiota contribuye con el desarrollo del sistema inmune pero también es necesaria para su mantenimiento (Willing *et al*, 2011). El uso de antibióticos tiene efectos en la estructura de la comunidad microbiana como por ejemplo pueden provocar una reducción en su diversidad como la depleción de *Lactobacillus spp.*, bacterias filamentosas segmentadas, Gram positivos, entre otros. Además, tiene efectos en la inmunidad del hospedero como la reducción de

la expresión de genes Reg, la expresión de moléculas MHC, INF γ , IL-17 en CD4+, TLR-2 y TLR-4 en macrófagos, entre otros (Cuadro 1).

La familia de genes Reg codifica un grupo diverso de proteínas secretadas que contienen secuencias conservadas que se encuentran en dominios de reconocimiento de carbohidratos de lectina tipo C. Algunos miembros de Reg III se expresan predominantemente en el intestino delgado, incluyendo el Reg III γ en ratones y el HIP/PAP en humanos. Las lectinas tipo C, las defensinas y las catelicinas son la primera línea de defensa en contra de patógenos y son secretadas por varias células como los enterocitos, células goblet y principalmente las células de Paneth (Cash *et al*, 2006). Una combinación de

CUADRO 1

Cambios en la inmunidad asociados al uso de antibióticos (adaptado de "Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism", Willing, 2011).

Antibiótico	Efectos en la microbiota	Efectos en la inmunidad
Vancomicina, neomicina y metronidazol	Reducción total de bacterias.	Reduce la expresión de REG ₃ γ .
Estreptomina	Reducción total de bacterias.	Reduce la expresión de REG ₃ β .
Amoxicilina	Cambios en la composición microbiana. Depleción de <i>Lactobacillus</i> .	Reduce defensa antimicrobiana. Reduce expresión de moléculas MHC. Incrementa las proteasas de mastocitos.
Polimixina B	Desconocida.	Incrementa el número de mastocitos.
Vancomicina o penicilina	Depleción de Gram positivos. Depleción de bacterias filamentosas segmentadas.	Depleción de células Th 17.
Ampicilina, gentamicina, metronidazol, neomicina y vancomicina	Reducción total de bacterias.	Reduce la expresión de INF γ y IL-17 en CD ₄₊ . Reduce la expresión de RELM β .
Estreptomina y cefotaxime	Reducción total de bacterias.	Reduce la expresión de TLR-2 y TLR-4 en macrófagos peritoneales. Macrófagos son menos capaces de responder ante inducción de LPS.
Metronidazol	Cambios en la composición Mas <i>Bifidobacterium sp.</i>	Disrupción en capa mucosa. Incrementa la colonización de las criptas intestinales.
Ampicilina, vancomicina, neomicina y metronidazol	Reducción del ligando bacteriano CpG DNA	Suprime la respuesta inmune ante vacunación oral y una infección.
Amoxicilina y ácido clavulámico	Incierto	Reduce la IgG sistémica.
Ampicilina, neomicina sulfato, metronidazole y vancomicina	Reducción total de bacterias.	Reduce la actividad bactericida de los neutrófilos derivados de la médula ósea.

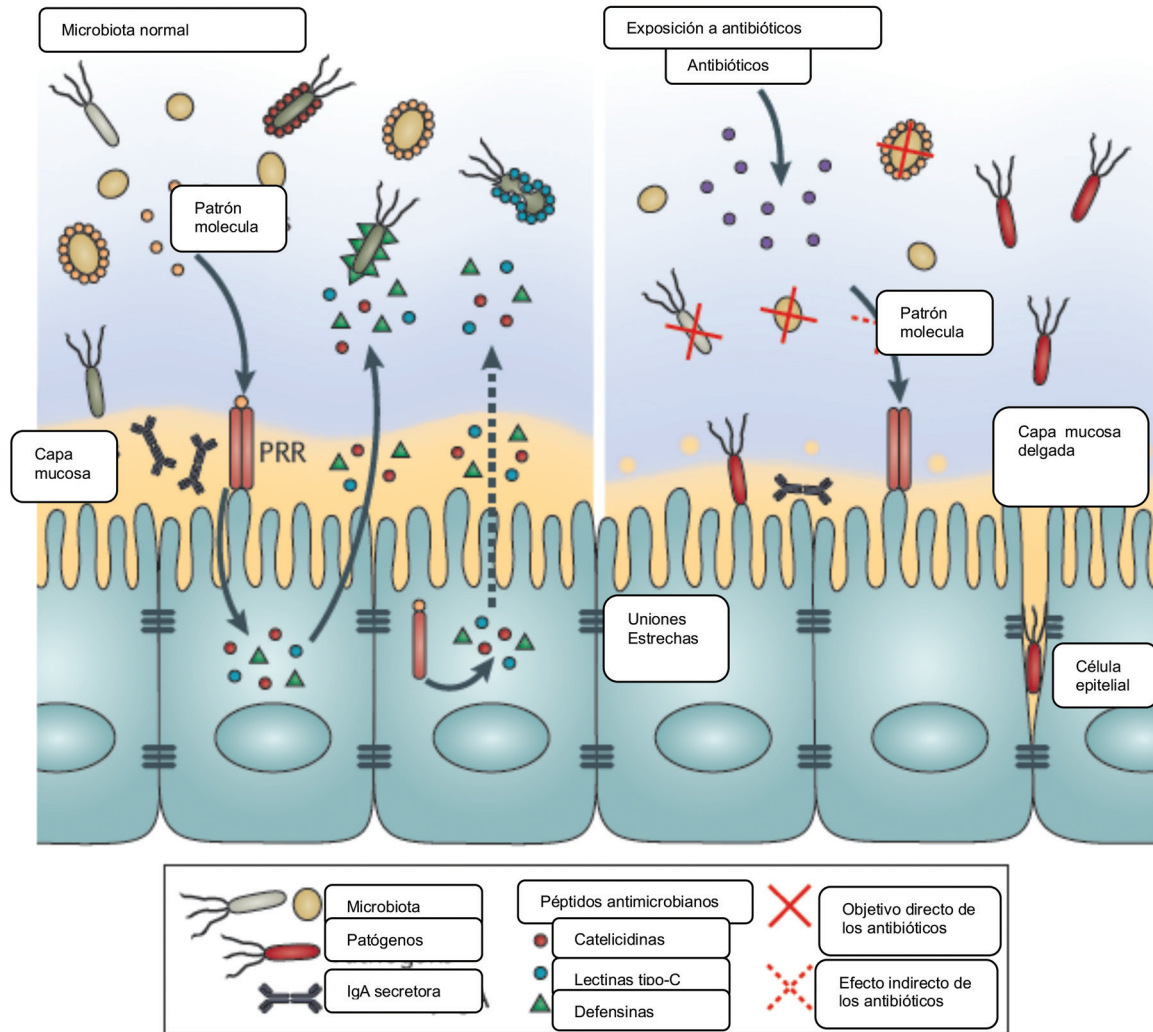


Figura 4. Alteración de los antibióticos en la homeostasis epitelial del intestino y la susceptibilidad hacia posibles patógenos (Tomado y modificado de *Shifting the balance: antibiotics effects on host-microbiota mutualism* (Willing *et al*, 2011).

vancomicina, metronidazole y neomicina disminuye la expresión del gen que codifica Reg III γ , un tipo de lectina C cuyos objetivos son las bacterias Gram positivas (Willing *et al*, 2011), y que se une al peptidoglicán de estas bacterias (Cash *et al*, 2006).

La expresión de genes que codifican defensinas, fosfolipasa A2 y matricinas en las células de Paneth se ven reducidas luego del tratamiento con amoxicilina. Además, se genera una reducción en la expresión de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase Ib y II involucrados en la presentación de antígenos. El complejo MHC II es importante además ya

que se requiere para tolerar los antígenos luminales (Schumann *et al*, 2005).

El uso de amoxicilina incrementa la expresión de las proteasas en los mastocitos, células que tienen un papel en contra de algunos patógenos pero que también están involucradas en inflamación crónica intestinal, por lo que puede predisponer a una reacción inflamatoria exacerbada (Schumann *et al*, 2005).

Cambios en la inmunidad como los que ocurren por consecuencia al uso de antibióticos resultan en un incremento en la susceptibilidad de infecciones por patógenos. En ausencia de antibióticos la homeostasis intestinal se

mantiene, los patrones moleculares asociados a microorganismos son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones como TLR y NOD e inducen a las células de Paneth a secretar péptidos antimicrobianos en la mucosa. La IgA secretora y los péptidos antimicrobianos son importantes para controlar el número de bacterias y en el mantenimiento de la homeostasis intestinal (Willing *et al*, 2011).

En un estudio realizado con ratones, a los cuales se les administraron antibióticos por sonda durante 10 días, se observó una disminución en la transcripción de INF γ y IL-17 comparado con el grupo control, además la frecuencia de linfocitos CD4+ localizados en la lámina propia y ganglios mesentéricos fue menor luego del tratamiento con antibióticos, por lo que uno de los roles de las señales microbianas es el mantenimiento normal de la población de linfocitos T efectores en el intestino (Hill *et al*, 2010).

Los antibióticos crean alteraciones estables y duraderas en la microbiota del intestino, debilitando la relación de esta comunidad mediante la interrupción de las asociaciones entre el hospedero y la microbiota que han evolucionado para maximizar el beneficio mutuo. La pérdida de estos rasgos mutualistas afecta a los miembros de la comunidad restante y sus hospedadores a través de generaciones, cambios en los mecanismos homeostáticos pueden generar resultados potencialmente desfavorables (Dethlefsen & Relman, 2010).

Un creciente número de estudios demuestran que los antibióticos tienen efectos perjudiciales inmediatos y a largo plazo sobre la salud del hospedero. Hay una tendencia a desarrollar tratamientos que son más específicos dirigidos contra patógenos y los desafíos no se limitan a los métodos de desarrollo de estos medicamentos, sino que también incluyen métodos para diagnósticos más rápidos y precisos en la clínica (Willing *et al*, 2011).

Conclusiones

Un creciente número de estudios demuestran que los antibióticos tienen efectos perjudiciales inmediatos y a largo plazo sobre la salud del hospedero. Hay una tendencia a desarrollar

tratamientos que son más específicos dirigidos contra patógenos y los desafíos no se limitan a los métodos de desarrollo de estos medicamentos, sino que también incluyen métodos para diagnósticos más rápidos y precisos en la clínica.

Es de suma importancia que el antibiótico asignado para determinado trastorno o patología sea el más adecuado para dicha enfermedad cuya administración sea la más acertada de tal forma que no derive en fallo terapéutico ni induzca la generación de resistencia por parte del microorganismo.

Referencias

- ANTUNES, C., HAN, J., FERREIRA, R., LOLIE, P., BORCHERS, C., Y FINLAY, B. 2011. Effect of antibiotics treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 55: 1494-1503.
- CASH, H., WHITMAM, C., BEHRENDT, C. Y HOOPER, L. 2006. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*. 313: 1126-1130.
- CHO, I. Y BLASER, M. 2012. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*. 13: 260-270.
- DETHLEFSEN, L. Y RELMAN, D. 2010. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 108: 4554-4561.
- HILL, D., HOFFMANN, C., ABT, M., DU, Y., KOBULEY, D., KIRN, T., BUSHMAN, F. Y ARTIS, D. 2010. Metagenomic analyses reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis. *Nature*. 3: 148-158.
- JAKOBSSON, H., JERNBERG, C., ANDERSONN, A., KARLSSON, M., JANSSON, J. Y ENGSTRAND, L. 2010 Short term antibiotic treatment has differing long term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS ONE*. 5: e 9836.
- JONSSON M., QVARNSTROM Y., ENGSTRAND L. & SWEDBERG G. 2005. Clarithromycin treatment selects for persistent macrolide resistant bacteria in throat commensal flora. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 25: 68-74.

- KENYON, S., PIKE, K., JONES, D., BROCKLEHURST, P., NARLOW, N., SALT, A. & TAYLOR, D. 2008. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 372: 1319-1327.
- MIYAWAKI, K., YAMADA, Y., BAN, N., IHARA, Y., TSUKIYAMA, K., ZHOU H., FUJIMOTO, S., OKU, A., TSUDA, K., TOYOKUNI, S., HIAI, H., MIZUNOYA, W., FUSHIKI, T., HOLST, J., MAKINO, M., TAHITA, A., KOBARA, Y., TSUBAMOTO, Y., JINNOUCHI, T., JOMORI, T. Y SEINO, Y. 2002. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature Medicine*. 8: 738-742.
- NATHAN, C. (2004). Antibiotics at the crossroads. *Nature*. 431: 899-902.
- RAUTAVA, S., LUOTO, R., SALMINEN, S. Y ISOLAURI, E. 2012. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Gastroenterology and Hepatology*. 10: 565-576.
- ROBINSON, C. Y YOUNG, V. 2010. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 1: 279-284.
- SOBEL, J. (2007). Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 369: 1961-1971.
- SOMMER, M., DANTAS, G. Y CHURCH, G. 2009. Antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science*. 325: 1128-1131.
- SCHUMANN, A., NUTTEN, S., DONNICOLA, D., COMELLI, E., MANSOURIAN, R., CHERBUT, C., CORTHESEY-THEULAZ, I. Y GARCIA-RODENAS, C. 2005. Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. *Physiological Genomics*. 23: 235-245.
- WILLING, B., RUSSELL, S. Y FINLAY, B. 2011. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nature Microbiology*. 9: 233-243.
- YAP, I., LI, J., SARIC, J., MARTIN, F., DAVIES, H., WANG, Y., WILSON, I., NICHOLSON, J., UTZINGER, J., MARCHESI, J. Y HOLMES, E. 2008. Metabolomic and microbiological analysis of the dynamic effect of vancomycin-induced gut microbiota modification in the mouse. *Journal of Proteome Research*. 7: 3718-3728.

