

ECOSISTEMA INTESTINAL

Dr. Carlos Castillo Guillot

Profesor de Gastroenterología Pediátrica del Instituto Nacional de Gastroenterología
Jefe de la Sección de Gastroenterología Pediátrica
La Habana - Cuba.

RESUMEN

Se actualiza la importancia de la ecología intestinal y su relación con otros factores que participan en su equilibrio y permiten establecer el concepto de ecosistema intestinal resaltando el papel de la flora intestinal. Se describen los efectos de la flora residente o autóctona y la pasajera o transitoria, y las acciones más importantes de la flora microbiana. Se explican los eventos que acontecen en el curso de la diarrea con relación al ecosistema intestinal, en especial en las diarreas de causa infecciosa y la asociada al uso de antibióticos.

Se revisa la bioterapia o tratamiento con los restauradores de la flora intestinal haciendo referencia a los principales productos procedentes de bacterias y levaduras, resaltando los efectos de *Saccharomyces boulardii* como biorregulador del ecosistema intestinal.

Palabras claves:

Ecología intestinal, ecosistema intestinal
Flora intestinal

SUMMARY

Bioterapia de la diarrea. *Saccharomyces boulardii*

Update on the importance of intestinal ecology and its relation to other factors related to its equilibrium which permit the establishment of the concept of intestinal ecosystem, with emphasis on the role of the intestinal flora. Description of the effects of the resident or autochthonous and passing or transitory flora. The importance of microbial barrier is defined. The events that occur during diarrhea, with respect to the intestinal ecosystem, especially in diarrhea caused by infections and associated to the use of antibiotics are explained.

Review of the biotherapy or treatment of the intestinal flora with restoratives, making reference to the main products coming from bacteria and yeast, with emphasis on the effects of the *Saccharomyces boulardii* as bioregulator of the intestinal ecosystem.

Key words:

Intestinal ecology, intestinal ecosystem
Intestinal flora
Biotherapy of diarrhea. *Saccharomyces boulardii*.

INTRODUCCION

El tracto gastrointestinal contiene una enorme variedad de bacterias (más de 400 especies) aerobias y anaerobias, las cuales interactúan en un complejo ecosistema. Cada sección de tubo digestivo no contiene una flora que le sea propia y solamente algunas bacterias pueden resultar representativas.

La flora gástrica, cuantitativamente muy débil está formada por gérmenes gram-positivos aerobios. El intestino delgado constituye una zona de transición entre el estómago de una parte y el colon de la otra. El yeyuno tiene una composición bacteriana próxima a la del duodeno, y en el íleon sucede a la inversa, los gram-negativos son más numerosos que los gram-positivos, conteniendo numerosos coliformes y anaerobios, como *clostridium*, *fusobacterium* y *bacteroides*. Después de la válvula ileocecal, la concentración bacteriana aumenta considerablemente (el doble del yeyuno), siendo los gérmenes anaerobios miles de veces más numerosos que los aerobios.⁽¹⁾

La colonización bacteriana del tubo digestivo es extremadamente precoz, pues el niño nace sin gérmenes y desde el comienzo del parto comienza el contacto con microorganismos que van a colonizarlo rápidamente, como la *escherichia coli* y estreptococos estableciéndose así en el transcurso de los primeros días del nacimiento la flora normal que ejerce mecanismos propios de defensa y autorregulación contra las infecciones, al oponerse y reprimir gérmenes microbianos con potencialidad patógena (ya bien sean microorganismos exógenos o poblaciones endógenas), lo que permite mantener el necesario equilibrio de la población microbiana. La flora intestinal normal del niño recién nacido está regida por la forma de nacimiento y el tipo de alimentación láctea, aunque numerosos cambios acontecen en el tubo digestivo durante la fase temprana de crecimiento y desarrollo.^(2,3)

ECOSISTEMA INTESTINAL

Un ecosistema puede ser definido como un lugar geográfico donde coexisten los constituyentes vivos y los constituyentes inertes. El tubo digestivo responde bien a esta definición, pues es el lugar específico, delimitado por su pared, que no está jamás vacío, abierto por sus extremos, por donde penetran las bacterias (los constituyentes vivos) y los alimentos (constituyentes inertes), los que se asocian a las secreciones o substratos digestivos del huésped (saliva, jugo biliar, intestinal, pancreático, etc.).

El concepto de ecosistema intestinal surge en la década de los 70, a partir de la regulación cualitativa de la flora intestinal y las interacciones a que está sometida la misma con las bacterias entre sí, los substratos digestivos, el epitelio de la mucosa autorregulable y el sistema inmunitario.^(4,5)

Es fundamental en el ecosistema intestinal la flora normal, autóctona, endógena, residente, fisiológica y saprofita a las especies presentes de manera constante, capaces de multiplicarse sin producir daño. Esta flora varía según el segmento intestinal manteniendo su equilibrio, asociada a una serie de características beneficiosas, pues por sí misma no produce alteraciones, constituyendo un verdadero cultivo autorregulable.

FLORA INTESTINAL

Hay dos tipos de flora intestinal: la flora residente o autóctona y la pasajera o transitoria. La primera se adhiere a las células epiteliales de la mucosa y entre sus características tenemos que son microorganismos fijos, que se restablecen constantemente y con rapidez, que están bien adaptados a la ecología, siendo resistentes, estables o inocuos, lo que permite evitar agresiones. La flora pasajera no se fija al epitelio ni se establece en el intestino y está formada por los microorganismos no patógenos procedentes de la porción superior del tubo digestivo, los alimentos y el medio ambiente. ^(6,7) Tablas 1 y 2.

Múltiples son los efectos de la flora intestinal, entre ellos podemos enumerar:

- 1) la modificación cualitativa de su contenido, que incluye la variación del pH por la concentración de ácidos grasos,
- 2) el papel de los nutrientes, que abarca la degradación

de hidratos de carbono no absorbidos en el intestino, la degradación de lípidos alimentarios, de proteínas y de aminoácidos, 3) la síntesis de vitaminas (ácido fólico y vitamina K), 4) la producción de ácidos grasos volátiles y reabsorción de metabolitos bacterianos. Los ácidos grasos volátiles son los nutrientes esenciales de los enterocitos y entre sus acciones está la estimulación de mitosis epiteliales, el aumento de la absorción cólica de agua y sodio y la modulación de la motilidad, 5) síntesis de aminos activas y poliaminas, 6) el papel sobre los productos de secreción endógena, 7) la producción de gases y 8) la acción sobre el metabolismo de los xenobióticos. ⁽⁸⁾

BARRERA MICROBIANA

Hay dos factores determinantes de una infección intestinal que ocurren como fenómenos simultáneos:

- 1) el tránsito de un germen patógeno y 2) la ruptura de la barrera microbiana. Dicha barrera presenta dos tipos de acciones: una drástica, que conduce a la eliminación total de la cepa exógena sin alteraciones de la flora y otra permisiva, que permite al germen implantarse pero limita el tamaño de la población bacteriana. El efecto de reprimir poblaciones microbianas que llegan al lumen intestinal con potencialidad patógena y evitar efectos nocivos es lo que se ha denominado barrera microbiana. ⁽⁹⁾

**TABLA 1
TIPOS DE FLORA INTESTINAL**

TIPOS	LOCALIZACION	CARACTERISTICAS
Residente o Autóctona	Adherida a las células epiteliales de la mucosa	Microorganismos fijos Se restablecen constantemente, con rapidez Bien adaptados a la ecología Evitan agresiones Son Resistentes Estables e inocuos
Pasajera o Transitoria	No se fija al epitelio ni se establece en el intestino	Microorganismos procedentes de: a) Medio Ambiente b) Alimentación c) Porción superior del tubo digestivo

**TABLA 2
FLORA INTESTINAL DOMINANTE Y TRANSITORIA**

DOMINANTE (10 ⁹ - 10 ¹¹)	SUBDOMINANTE (10 ⁵ - 10 ⁶)	TRANSITORIA (10 ⁵ - 10 ⁶)
Bacilos Gram +: - Bacteroides	Enterobacter	Citrobacter
Bacilos Gram+: - Eurobacterium - Bifido bacterium - Catena bacterium	Estreptococos Lactobacilos	Klebsiella Proteus Enterobacter
Cocos Gram+: - Peptoestreptococos - Ruminococos - Veillonella - Acidaminococos		Pseudomonas Estaphilococos Candida

ECOSISTEMA INTESTINAL Y DIARREA

El agente patógeno es capaz de producir una reacción del ecosistema intestinal con repercusión sobre el epitelio de la mucosa intestinal y el sistema inmunitario. En la patogenia de la diarrea sabemos que el agente patógeno puede producir hipersecreción de agua y sodio, y alteraciones de la motilidad intestinal, las cuales a su vez influyen sobre la flora autóctona. Además el germen patógeno provoca alteraciones en el trofismo de la mucosa intestinal y la regulación del sistema inmunitario, que modifican el ecosistema intestinal, debido a que ambos mantienen una estrecha interrelación en el contexto del mismo.

La ruptura del equilibrio en el ecosistema intestinal acontece por distintos eventos, entre ellos se incluyen el contagio viral, bacteriano o parasitario, alteraciones anatomofisiológicas, el déficit inmunológico y la antibioticoterapia.

En la patogenia de la diarrea asociada a antibióticos encontramos una ruptura del equilibrio del ecosistema intestinal que determina pérdida de las funciones metabólicas con la consiguiente producción de una diarrea osmótica y el riesgo de proliferación de gérmenes patógenos, entre los que merecen citarse al *clostridium difficile*, la *candida albicans* y la *klebsiella oxitoca*.

Es necesario insistir en el rol de los antibióticos, pues su uso indiscriminado o su sobredosis, produce con frecuencia la ruptura del necesario equilibrio ecológico intestinal entre la flora y las especies transeúntes y pasajeras. Este desequilibrio puede también ocurrir en pacientes inmunodeficientes.^(10, 11)

BIOTERAPIA

La bioterapia o tratamiento con los llamados restauradores de la flora intestinal obedece a los eventos fisiopatológicos que ocurren en el curso de la diarrea, en particular en la de causa infecciosa, y se basa en el uso de microorganismos vivos o atenuados y de sus metabolitos. Entre ellos se han utilizado desde antaño productos naturales como el yogurt y los bífidos que contienen *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* o *Bifidobacterium bifidus* (antes llamado *Lactobacillus bifidus*), que para su conservación son sometidos a la pasteurización, y por tanto a la destrucción casi completa de sus microorganismos.^(12,13,14,15,16)

Con el desarrollo farmacológico se han obtenido productos procedentes de bacterias, como el estreptococo fecal y los lactobacilos acidófilos, y también levaduras como son el *Saccharomyces cerevisiae* y el *Saccharomyces boulardii*.^(19, 20, 21)

A la luz de los conocimientos más recientes se ha demostrado una serie de efectos secundarios de los reguladores de la flora intestinal provenientes de bacterias como los *lactobacilos acidophilos*. Estos son capaces de crear resistencia o transferencia de plásmidos, lo cual puede suceder cuando se administran simultáneamente con antibióticos, produciendo una resistencia a éstos, pues se puede desencadenar una resistencia de los genes que puede ser transferida de estos restauradores de origen bacteriano a la flora intestinal normal o patológica. Ade-

más se puede inducir artritis o un estado de inmunodepresión el cual es determinado por la presencia en la membrana celular de las bacterias gram positivas de péptidoglican (constituido por d-glutamina y d-alanina, aminoácidos que normalmente no están en la naturaleza).^(22,23)

El *saccharomyces boulardii* es una cepa estable y diferente de otras especies del mismo género como el *saccharomyces cerevisiae*. La cepa fue aislada en Indochina por Boulardii a partir de ciertas frutas tropicales, después de observar que la cáscara de estas frutas era ingerida con fines antidiarreicos por los pobladores locales, siendo utilizada desde 1950 en Francia. Esta levadura comenzó a ser liofilizada en la década de los años 60, lo que permite que se pueda revivir en cualquier medio apropiado, por ejemplo, en el contenido intestinal, tanto en condiciones aerobias como anaerobias.

En modelos experimentales y estudios clínicos controlados se han demostrado los mecanismos de acción del *saccharomyces boulardii*, mereciendo destacarse la inhibición en los efectos o en la producción de las toxinas bacterianas, en el reforzamiento de las defensas antiinfecciosas no específicas y en el crecimiento de la actividad de las disacaridasas intestinales.^(11,12,23,24)

La inhibición en los efectos o en la producción de toxinas bacterianas se basa en diferentes estudios experimentales realizados en ratones, en asa ileal de ratas, y en investigaciones clínicas en humanos. Se ha demostrado la producción de una proteína 120kDA que actúa sobre la hipersecreción del *vibrium cholerae* y la *escherichia coli* enterotoxigénica (ECET), pues reduce la formación de AMP cíclico por las células intestinales, sin la acción proteolítica. Entre sus efectos más importantes se relacionan la acción contra las toxinas del *clostridium difficile* al proteger la mucosa del colon y reducir la producción de toxinas. Se ha demostrado que dicha levadura inhibe la unión de la toxina A a su receptor a expensas de la producción de una proteasa 54kDA secretada por ella, que degrada el sitio receptor específico de la toxina A y de su receptor enterocitario en la mucosa intestinal al digerirlo.⁽²⁴⁾

Acerca de la acción de reforzamiento de las defensas antiinfecciosas no específicas se demostró que el *saccharomyces boulardii* produce un aumento en la secreción de IgA en el jugo duodenal y del componente secretor de inmunoglobulinas en el intestino delgado (células de las criptas y jugo duodenal) según estudios realizados en ratas tratadas con la levadura sobre los controles.⁽²⁵⁾

En cuanto a la actividad de las disacaridasas intestinales, Buts y colaboradores, de Bruselas, Bélgica, reportaron que el *saccharomyces boulardii* produce un aumento considerable en la actividad específica de la lactasa, sucrasa y maltasa, evidenciado mediante la determinación de dichas enzimas en biopsias de yeyuno realizadas dos semanas después de la administración de la levadura y comparadas con los valores iniciales de las mismas previo su uso, hallando niveles de significación estadística ($p < 0,05$) para el aumento de las referidas disacaridasas.⁽²⁶⁾

Por otra parte en un estudio prospectivo doble a ciegas, aleatorizado, realizado en La Habana, Cuba, en niños con diarrea persistente y crónicas de causa infecciosa, con

predominio de giardiasis, se demostró un efecto estimulador sobre el trofismo de la mucosa intestinal por el *Saccharomyces boulardii*, según los resultados de las biopsias de yeyuno comparativas antes de iniciar el tratamiento con la levadura por un mes y al finalizar el mismo, evidenciando una rápida recuperación en el daño de la mucosa intestinal sobre los controles.⁽²⁷⁾

Este interesante y novedoso hallazgo puso de manifiesto, junto a los otros estudios referidos, la significación del *saccharomyces boulardii* como biorregulador para mantener el equilibrio del ecosistema intestinal.

BIBLIOGRAFIA

- Simon G. Gorbach S.: The human Intestinal microflora. Dig. Fis Sci. 1986, 31(9): 1475-1625.
- Suarez L. Perdorno M, Escobar H.: Microflora bacteriana y ecosistema intestinal. Fisiopatología del intestino delgado contaminado. Diarrea Aguda. Medio ambiente en España. GEN. 1994, 48 (2): 61-64.
- Barra V., Evangelista A. y Amilachwari M. Flora autóctona intestinal. Revisión bibliográfica. Bol. Hosp. Niños Caracas, 1994, 30 (1): 61-67.
- Savage D.C.: Microbial Ecology of the gastro-intestinal tract. Ann. Rev. Microbiol. 1977, 31: 107-133.
- Hagiage M.: "L' Ecosystème Intestinal". Chapitre IV. In "La flore intestinale. De L'equilibre au déséquilibre". Ed Vigot (Francia), 1994: 31-16.
- Berogne – Berezin E. Microbial Ecology and intestinal infections. In: «Microbial Ecology and intestinal infections». Bergogne– Berezin L. (Ed) Springer-Verlag 1989: 1-5.
- Wind P. La flore intestinale. Synthèse Med. 1994, 624: 22-23.
- Hagiage M.: "Rôle physiologique de la flore intestinale- Chapitre V-In: "La Flore Intestinale. De L'équilibre au déséquilibre". Ed. Vigot (Francia), 1994: 47-56.
- Raiband P. Duelezcau R. Tancrede C.: L'effect de barriere microbien dans le tube digestif: Moyens de défense de L' home contre les bactéries exogènes. Med. Mal. Infect. 1977, 7. 130 –134.
- Bergogne-Berezin E.: Impact écologique de Pantibiotherapic. Presse Med. 1995, 24 (2): 145-156.
- Andrement A., Marang B., Tancrede C., Baume D. et al.: Antibiotic treatment and intestinal colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1989, 33: 1400-1402.
- Bouhnik Y., Martean Ph., Rambaud J. C.: Utilisation des probiotique chez L'homme, Ann. Gastroenterol. Hepatol. 1993. (29:241-249).
- Niv M., Levy W., Greeustein N. M.: Yogourt in the treatment of infantile diarrhea. Clin. Pediatr. 1963, 2: 407-411.
- Boudras G., Toumami M., Pochari P., et al: Effect of beeding yogourt versus milk in the children with persistent diarrhea. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1990, 11; 509-512.
- Duffy L. C., Zleleny M. S., Riepcnhoff-Tally M. et al.: Effectiveness of *Bifidobacterium bifidum* in mediating the clinical course of murine rotavirus diarrhea. Pediatr. Res. 1993,33: 983-987.
- Saavedra J.M., Bamman N. A., Oung I., Perman J. A. et al.: Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus termophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994, 344: 1046-1049.
- Mitra AK, Rabbani G. A double blind controlled trial of Bioflorin (*Streptococcus faecum* SP 68) in adults with ante diarrhea due to *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. Gastroenterology 1990, 99: 1149. 1152.
- Pearce J. J., Hamilton J. B. Controlled trial of orally administered lactobacilli in acute infantile diarrhea J. Pediatr. 1974. 84: 261-262.
- McFarland I.V., Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii*: A review of an innovative biotherapeutic agent. Microbio. Ecol Health Dis 1993, 6: 157-171.
- Buts J.P., De Keyser N., De Raedemacker L. *Sacharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzymes expression by endoluminal release of polyamines Ped. Res, 1994 36(4); 522-527.
- Surawicz C. M., Elmer G. W., Spechnan P., McFarland L. V. et al.: Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: A prospective study. Gastroenterology, 1989, 96: 981-988.
- Vandeplas, Y, Clinical use of probiotics: Myths and Facts. (Pending publication)
- Miltis, J. A. Do bacteria cause chronic polyarthritis?. New Engl. J. Med. 1989, 230: 245-256.
- Pothonlakis C., Kelly C. P., Joshi M. A., Gao N. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. Gastroenterology, 1993 104: 1109-1116.
- Buts J. P., Bernascont P., Vaerman J. P., Dive C.: Stimulation of secretory Ig A and secretory component of immunoglobulines in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. Dig. Dis. Sci. 1990, 35 251-256.
- Buts J. P., Bernascont P., Van Craynesit M. P., Maldague P. et al. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. Ped. Res. 1986; 20: 195-196.
- Castañeda C., García E., Sata Cruz M., Fernández M. et al. Efectos del *Saccharomyces boulardii* en niños con diarrea crónica, en especial causada por giardiasis. Rev. Mèx. Puer. Ped. 1995, 2(12): 166.