

Ramírez Sandoval, María de Lourdes Patricia¹
López Pérez, Gerardo T.¹
Varela Ramírez, Maribel Adriana¹

Antibióticos y disbiosis

Antibiotics and dysbiosis

Fecha de aceptación: febrero 2021

Resumen

Los antibióticos son los medicamentos que más prescriben los médicos, éstos modifican la microbiota en todo el organismo, sobre todo a nivel intestinal, causando cambios en el funcionamiento inmunitario, endocrinológico y metabólico. Los antibióticos repercuten en la salud de forma transitoria y, en ocasiones, de manera permanente, generan altas tasas de resistencia, considerando que el daño es mayor si se usan en edades tempranas de la vida

Palabras clave: *antibióticos, disbiosis.*

Abstract

Antibiotics are the drugs most prescribed by doctors, they modify the microbiota throughout the body, especially at the intestinal level, causing changes in immune, endocrinological and metabolic functioning. Antibiotics cause a temporary and sometimes permanent impact on health, generating high rates of resistance, considering that the damage is greater if they are used early in life.

Keywords: *antibiotics, dysbiosis.*

Introducción

Los antibióticos son los medicamentos más comúnmente recetados en niños; en México son los que más se venden y consumen; en el mercado representan cada año 960 millones de dólares, y ocupan el segundo lugar en ventas anuales;¹ la gran mayoría de las recetas se prescriben en el ámbito ambulatorio.²

En Europa, en el año 2009, 62.6% del consumo de antibióticos se concentró en el grupo de las penicilinas, seguido por las quinolonas, macrólidos y cefalosporinas.^{3,4} En México, Vázquez y Campos reportaron en 2010 que los antibióticos más recetados fueron amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrólidos, amino-glucósidos y trimetoprima con sulfametoazol a pacientes ambulatorios.^{1,4}

En contraste con el norte de Europa y Norteamérica, donde el uso de antimicrobianos está restringido a la

prescripción médica, en el resto del mundo es común el acceso a los mismos sin receta. La mayor parte de este consumo no prescrito se produce fuera del entorno hospitalario,³ no obstante, en Europa el uso de antimicrobianos expresado en dosis diarias definidas (DDD) por mil habitantes y día muestra un consumo medio de unas 22 DDD, y en España es de 20 DDD.^{4,5} (figura 1).

Los antibióticos se deben indicar a pacientes con alguna patología bacteriana infecciosa; una prescripción inadecuada puede llevar a crear resistencia bacteriana y alteración del equilibrio entre el ser humano y su ambiente microbiológico, no obstante, en todo el mundo las altas tasas de resistencias bacterianas ya se registran en los últimos años. Los antibióticos alteran la microbiota de nuestro organismo, lo que puede modificar el funcionamiento del sistema inmunitario, endocrino y del metabolismo, con consecuencias transitorias y, en algunas ocasiones, permanentes en la salud.^{6,7}

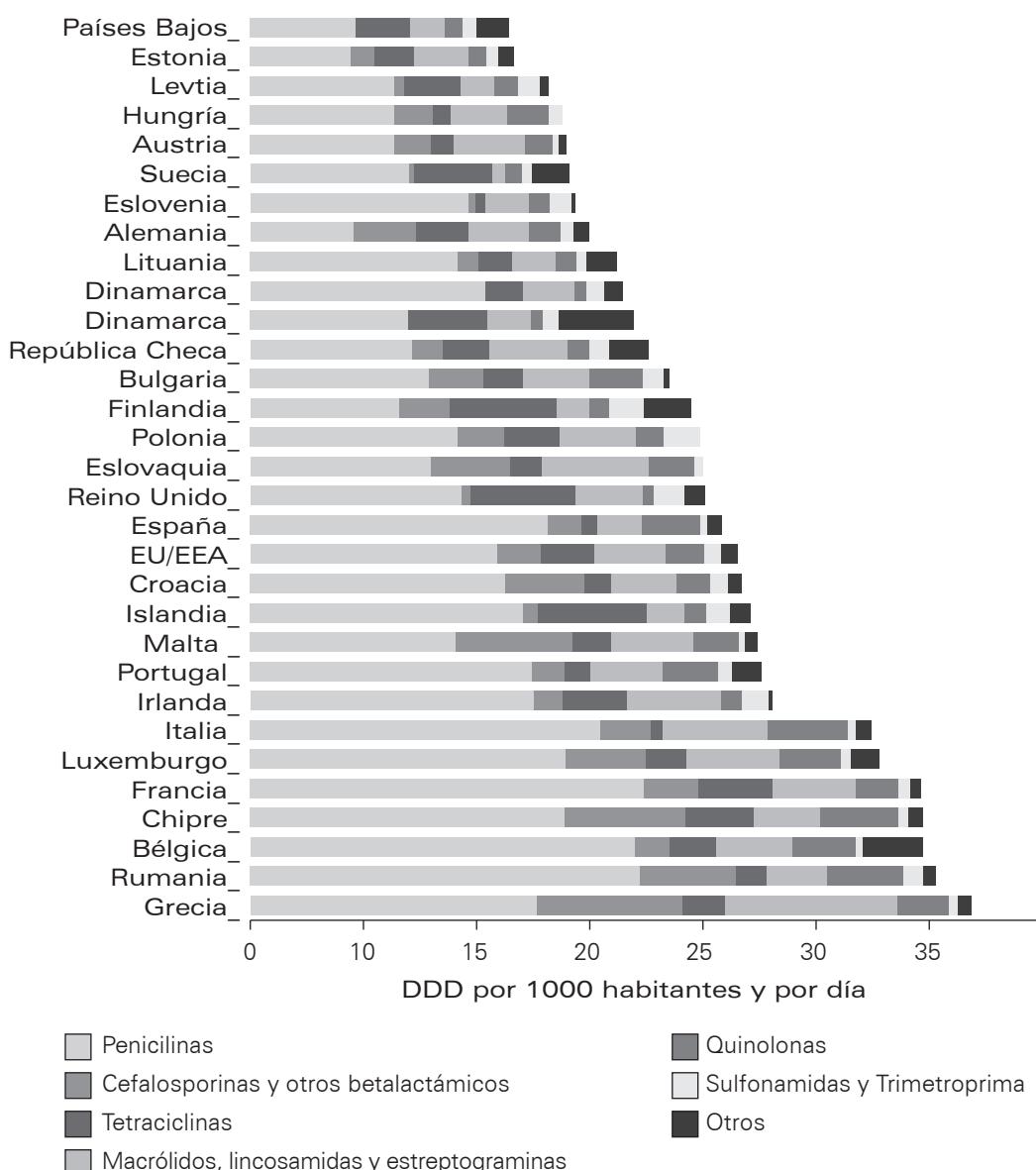
¹ Hospital General de Zona 32 Dr. Mario Madrazo Navarro, IMSS, Ciudad de México

Correspondencia: Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Hospital General de Zona 32 Dr. Mario Madrazo Navarro. Calzada del Hueso s/n, Colonia Prados Coyoacán, Ciudad de México.

Dirección electrónica: lourpaty@yahoo.com.mx

Figura 1.
Consumo de antibióticos en Europa, 2012



Elaboración propia a partir del European Centre for Disease Prevention and Control, Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012, Estocolmo, ECDC, 2014.

Efecto de los antibióticos en la microbiota intestinal

El consumo de antibióticos puede resultar en disbiosis de la microbiota intestinal y alterar su composición y función. Los antibióticos de amplio espectro pueden afectar la abundancia del 30% de bacterias en la comunidad intestinal, lo que causa descenso rápido y significativo en la riqueza, diversidad y uniformidad taxonómica.⁸ Al terminar el tratamiento antibiótico, la microbiota puede regresar a una composición similar a la original, pero el estado inicial no se recupera por completo, en ocasiones las alteraciones microbianas inducidas por antibióticos pueden permanecer durante meses e incluso años.⁹

La microbiota intestinal se compone mayoritariamente de anaerobios estrictos, éstos extraen energía de la fermentación sacarolítica de carbohidratos complejos vegetales. De esta fermentación se generan ácidos grasos de cadena corta que forman parte de la mayor proporción de los requerimientos nutricionales. Además, con la acidificación del medio por estos ácidos se impide la colonización de bacterias oportunistas. La mayoría de los antimicrobianos en la microbiota intestinal disminuyen la población de las bacterias anaerobias, con el incremento de bacterias gram positivas menos saludables.¹⁰

Ottman y colaboradores reportaron que los antibióticos más allá de alterar los taxones, también afectan la

expresión génica, la actividad de las proteínas y el metabolismo en general de la microbiota intestinal.^{2,20}

Los genes implicados en la biosíntesis celular se expresan más frecuentemente hasta que termina el tratamiento antibiótico, pero con cierto retraso temporal en comparación con los demás mecanismos que participan en la eliminación o elusión del antibiótico. Sobre el metabolismo, la terapia antibiótica atenúa el metabolismo bacteriano en los ácidos biliares, las hormonas y el colesterol sintetizados en el hígado y el páncreas.^{11,12} Esto afecta la recirculación enterohepática y el metabolismo lípido en general, es decir, la emulsión, la absorción y el transporte de las grasas de la dieta. Una vez terminado el tratamiento, el metabolismo de estos factores mejora de forma considerable. Las vitaminas que directamente son sintetizadas por la bacteria visceral mejoran ostensiblemente después del cese de tratamiento antibiótico.¹³

Los enterocitos en el intestino delgado y los colonocitos en el intestino grueso, así como las células de Paneth en las bases de las criptas intestinales continuamente están detectando la microbiota intestinal para inducir la producción de péptidos antimicrobianos (AMP).¹⁴ Éstos incluyen lectinas de tipo c, defensinas, catelicidinas, entre otras. Las células caliciformes producen mucina y la capa mucosa más exterior está altamente colonizada por los constituyentes de la microbiota. La capa mucosa interior es en gran medida impermeable a la colonización o la penetración bacteriana debido a su alta concentración de producción de péptidos antimicrobianos bactericidas, así como de IGA secretora. En respuesta a la estimulación antigénica de la microbiota, las células linfoideas innatas producen interleucinas que favorecen la producción de péptidos antimicrobianos y promueven la integridad de la barrera epitelial.¹⁵

Con el tratamiento antibiótico vemos cómo la producción de los péptidos antimicrobianos disminuye, con lo cual se pierde la homeostasis con el microbioma intestinal y el continuo equilibrio del sistema inmune. Algunos antibióticos reducen la capa mucosa, rompen las uniones intercelulares y se pierde la protección global ante infecciones por microorganismos patógenos.¹⁶

Los cambios inducidos por los antibióticos pueden conducir al microbioma a estados similares en condición de enfermedad. A partir de la pérdida de homeostasis en el intestino se reduce la señalización desde la mucosa intestinal a los órganos periféricos, lo que da lugar a la alteración en la regulación y el funcionamiento del sistema inmune, pudiendo aparecer el exacerbamiento de diferentes afecciones como la enfermedad inflamatoria intestinal, la alergia y asma pulmonar, enfermedades atópicas, diabetes, así como enfermedades infecciosas y autoinmunes, entre otras.¹⁷

La excreción de los antibióticos por la vía biliar provoca una cascada de acontecimientos metabólicos. Los primeros días de la terapia la bacteria responde promoviendo sistemas para evitar los efectos antimicrobianos (β -lactamas, bombas de expulsión y producción de glicerofofolípidos) y disminuyendo la producción de polisacáridos y lipopolisacáridos (LPS).¹⁸

Los pacientes tratados con betalactámicos sufren alteración enzimática para la degradación de carbohidratos, esto resulta en un desequilibrio en el azúcar similar al que se

observa en personas obesas. Los antibióticos alteran rápidamente el estado fisiológico y la actividad del microbioma intestinal.^{2,19}

Los mecanismos que facilitan la síntesis de nutrientes elementales —como la glucólisis, la descarboxilación del piruvato, el ciclo de ácido tricarboxílico, el metabolismo de glutamato y el metabolismo férrico— se mantienen atenuados durante los últimos días de la terapia antibiótica e incluso después del cese del tratamiento antimicrobiano, lo que da lugar a una menor cantidad de hierro, azúcares, aminoácidos ramificados, ácidos grasos de cadena corta y piruvato en la circulación enterohepática.^{20,21}

Alteraciones microbianas inducidas por antibióticos

La amenaza más inminente de las alteraciones del microbioma intestinal es el incremento de la susceptibilidad a las infecciones intestinales, que pueden ser por patógenos recientemente adquiridos o por el crecimiento excesivo y el comportamiento de patógenos oportunistas ya presentes en la microbiota. Las diarreas asociadas a antibióticos por patógenos nosocomiales, como *Clostridium difficile*, entre otros, pueden causar infecciones graves, inclusive colitis pseudomembranosa potencialmente mortal e infección del torrente sanguíneo, sobre todo en individuos inmunocomprometidos.^{22,23}

En los recién nacidos, sobre todo los prematuros que reciben tratamiento con antibióticos de amplio espectro, el riesgo de sepsis también se ha relacionado con la composición de la microbiota intestinal y la duración del tratamiento con antibióticos, considerando que el intestino del recién nacido continúa con cambios dramáticos en la composición a lo largo de los primeros dos años de vida.²⁴

Por lo tanto, la exposición a los antibióticos, incluso durante cortos períodos y en especial durante la infancia, tiene efectos duraderos en la microbiota que pueden predisponer al huésped a una variedad de enfermedades, algunas de las cuales aún no se han identificado. Esto evidentemente representa un problema de salud pública.²⁵

Las enfermedades atópicas, inflamatorias y autoinmunes se han relacionado con la disbiosis de la microbiota intestinal con la ingesta de antibióticos durante los primeros años de vida, los efectos de la disbiosis inducida por antibióticos ocurren en etapas tempranas de la vida, un periodo crítico para la maduración del sistema inmunológico y el establecimiento de tolerancia inmunológica.^{7,25-27}

La recuperación al tratamiento de antibióticos

Los cambios que experimenta el microbioma intestinal en el individuo adulto son relativamente estables en comparación con los microbiomas intestinales infantiles, que se caracterizan por grandes modificaciones en la composición taxonómica, en particular durante el primer año de vida. Con independencia de los cambios aparentemente aleatorios, existe una clara trayectoria de desarrollo saludable en el microbioma intestinal infantil cuando se evalúa la biodiversidad y la abundancia relativa de taxones específicos.^{28,29}

El microbioma se recupera después de haber sido expuesto a antibióticos con: recuperación rápida, lenta o

incompleta. Durante la recuperación rápida puede haber una pérdida de diversidad a corto plazo, pero se conservan los taxones clave y el microbioma intestinal vuelve rápidamente a la normalidad con poco efecto en el huésped. Con una recuperación lenta puede haber pérdida de taxones clave durante un tiempo crítico para la interacción con el sistema inmunológico, lo que causa un retraso en el desarrollo inmunitario.

La biodiversidad puede ser baja y es posible que tome algún tiempo antes de que los taxones clave puedan restablecerse e interactuar con el sistema inmunológico.^{30,31}

El huésped es más vulnerable a las enfermedades infecciosas durante este estado prolongado de recuperación, con un sistema inmune inmaduro y un microbioma de baja diversidad. Aun cuando finalmente se recupera y restablece un microbioma intestinal sano, el sistema inmune adaptativo puede haber desarrollado anticuerpos contra comensales durante el largo periodo de recuperación, lo que predisponde

al huésped a enfermedades autoinmunes. Durante una recuperación incompleta, los cambios en la composición son tan drásticos que el microbioma intestinal alcanza una forma completamente nueva de estasis, colocándola en una trayectoria totalmente diferente a la esperada.³²⁻³⁵

En conclusión: los antibióticos alteran la composición de la microbiota intestinal. La disbosis está relacionada con enfermedades metabólicas e inmunoinflamatorias y la repercusión es mayor cuando la exposición a los antibióticos se produce en edades tempranas de la vida.

Sin lugar a dudas, un paso muy importante es concientizar a todo el personal de salud que prescribe antibióticos acerca de las consecuencias negativas de los antimicrobianos sobre la microbiota y nuestra salud. El uso incorrecto de antibióticos acelera la aparición de resistencias bacterianas y las infecciones con gérmenes panresistentes son más complejas y difíciles de tratar.

Referencias

- Dreser, A., "Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas", *Salud Pública Méx*, 2008, 50 (Suppl 4): s480-487.
- Vázquez Tsuji, O. y Campos Rivera, T., "Regulación de la venta de antibióticos", *Epidemiología*, 2010, 4: 47.
- Macho Aizpurúa, M., *Antimicrobianos y microbiota*, Bilbao, Servicio de Microbiología Clínica y Control de la infección, Hospital Universitario de Basurto.
- Morgan, D., et al., "Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review", *Lancet Infect Dis*, 2011, 11: 692-701.
- European Centre for Disease Prevention and Control, *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012*, Estocolmo, ECDC, 2014.
- González Saldaña, N y Saltigerl Simental, P., *Guía de antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios, antimicóticos e inmunomoduladores*, 9^a ed., México, 2011.
- Gerardo, T., López Pérez, D., Mendoza Hernández, A. y Rodríguez González, M., *Alergia y sus comorbilidades*, 1^a ed., México, 2018, pp. 16-21.
- Dethlefsen, L. y Relman, D., "Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation", *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 108 (Suppl 1): 4554-4561.
- Jernberg, C. et al., "Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota", *Microbiology*, 2010, 56: 3216-3223.
- Icaza-Chávez, M.E., "Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad", *Rev Gastroenterología Mex*, 2013, 78 (4): 240-248.
- Vangay, P., Ward, T., Gerber, J.S. y Knights, D., "Antibiotics, pediatric dysbiosis and disease", *Cell Host Microbe*, 2015, 17 (5): 553-564.
- Becattini, S., Taur, Y. y Palmer, E.G., "Induced changes in the intestinal microbiota and the disease", *Trends Mol Med*, 2016, 22: 458-478.
- Cox, L., et al., "Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences", *Cell*, 2014, 158: 705-721.
- O'Sullivan, O. et al., "Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy", *J Antimicrob Chemother*, 2012, 68: 214-221.
- Castañeda Guillot, C., "Microbiota intestinal e inmunidad intestinal", *Rev Gastroenterol*, 2016, 18 (3): e44-e48.
- Willing, B. et al., "Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism", *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9: 233-243.
- Vangay, P., Ward, T., Gerber, J.S. y Knights, D., "Antibiotics, pediatric dysbiosis and disease", *Cell Host Microbe*, 2015, 17 (5): 553-564.
- Jakobsson, H., et al., "Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome", *PLOS One*, 2010, 5 (3): e9836.
- Mikkelsen, K. et al., "Effect of antibiotics on gut microbiota, gut hormones and glucose metabolism", *PLOS One*, 2015, 10: e0142352.
- Ottman, N. et al., "The function of our microbiota: who is out there and what do they do?", *Front Cell Inf Microbiol*, 2012, 2: 104.
- Kocolek, L. y Gerding, D., "Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection", *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13: 150-160.
- Rupnik, M. et al., "*Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis", *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7: 526-536.
- Yatsunenko, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Domínguez-Bello, M.G., Contreras M. et al., "Human gut microbiome viewed across age and geography", *Nature*, 2012, 486: 222-227.
- Francino, M.P., "Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances", *Front Microbiol*, 2016, 6: 1543.
- Bach, J., "The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases", *N Engl J Med*, 2002, 347: 911-920.
- Becattini, S. et al., "Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease", *Trends Mol Med*, 2016, 22: 458-478.
- Michel Aceves, R.J., Izeta Gutiérrez, A.C. y Torres Alarcón, G., "La microbiota y el microbioma intestinal humano", *Rev Sanid Milit Mex*, 2017, 71 (5): 443-448.
- Willing, B. et al., "Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism", *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9: 233-243.

29. Sullivan, A. et al., "Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora", *Lancet Infect Dis*, 2001, 1: 101-114.
30. Arboleya, S. et al., "Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics", *J Pediatr*, 2015, 166: 538-544.
31. Boursi, B. et al., "The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk", *Gastroenterol*, 2015, 148: s-84.
32. Russell, S. et al., "Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma", *EMBO Reports*, 2012, 13: 440-447.
33. Lapin, B. et al., "Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children", *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114: 203-207.
34. Matthew, P. et al., "Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study", *Pediatrics*, 2012, 130: e794-e803
35. Arvonen, M. et al., "Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis", *Pediatr Rheumatol*, 2016, 14: 55.