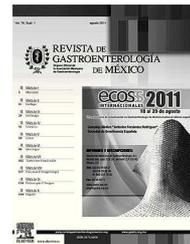




REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



## ■ Intestino

# Probióticos

Jaime de J. Aguilera-Carrera

Coordinador de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Médicas de la Salud

## ■ Definiciones

- **Disbiosis:** Desequilibrio cualitativo y cuantitativo de la microbiota.
- **Microbiota:** Conjunto de microorganismos relacionados por lo general con tejidos sanos (piel, mucosas, etc.) del cuerpo humano, de forma más o menos permanente y en algunos casos con funciones específicas.
- **Prebiótico:** Ingrediente de los alimentos que puede mejorar la salud al modular la microbiota.
- **Probiótico:** Microorganismo vivo que al administrarse en forma adecuada regula la homeostasis intestinal y le confiere beneficio a la salud del huésped.
- **Simbiosis:** Probiótico en acción conjunta con un prebiótico.

## ■ Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La microflora (*Clostridium* y *Eubacterium*) deshidroxila los ácidos cólico y quenodesoxicólico (AQDC), que dan origen los ácidos desoxicólico y litocólico, respectivamente. En los pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) aumenta el AQDC y disminuye mucho el desoxicólico, estos cambios no dependen de la actividad ni de la extensión de la enfermedad. Shinji Sato y colaboradores<sup>1</sup> lograron restaurar la microflora que interviene en la deshidroxilación en los pacientes con colitis distal, pero no en los que sufren pancolitis en remisión al agregar el probiótico *Clostridium butyricum miyairi* al tratamiento con mezasalazina o 5-aminosalicilatos (5-ASA).

El receptor de vitamina D (RVD) es un receptor nuclear con diversas funciones de la vitamina D, regula la colonización bacteriana, la estructura de las uniones firmes, las acciones antiinflamatorias y la homeostasis intestinal. Sonia Yoon y colaboradores<sup>2</sup> detectaron un aumento de la expresión proteica en la expresión de genes blanco de RVD y de la actividad transcripcional del RVD en cultivos celulares epiteliales colónicos humanos después de una hora de tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus plantarum*. Determinaron que la vida media del RVD es de 8 h y lograron protección clínica e histológica antiinflamatoria contra la *Salmonella* en ratones salvajes, pero no en los que carecen de RVD.

Se ha documentado la disbiosis en la enfermedad de Crohn (EC), por lo que Marie Joossens y colaboradores<sup>3</sup> estudiaron el efecto de la oligofruetosa enriquecida con inulina (OFI) sobre la composición de la microbiota colónica en pacientes con EC inactiva, con actividad leve o moderada en un estudio doble ciego en el que 34 pacientes recibieron OFI y 33 placebo en forma aleatoria. En el primer grupo aumentó la cifra de *B. longum* de 8.3 a 8.7 log/10 g ( $p = 0.03$ ) y el *R. ganabus* se redujo de 8.8 a 8.1 log/10 g ( $p = 0.03$ ) y se observó una correlación positiva del aumento de *B. longum* con la mejoría de la actividad ( $p = 0.02$ ). En el grupo placebo no se registró cambios significativos en la actividad de la enfermedad ni en la microbiota después de cuatro semanas de tratamiento.

Aunque el empleo de simbióticos (probiótico + prebiótico) ha sido útil como parte del tratamiento de la EII en adultos, en el estudio que efectuaron Hansen y colaboradores<sup>4</sup> con 23 niños de

**Correspondencia:** Hospital de Especialidades Médicas de la Salud. Av. Benito Juárez No. 1210-413, Col. Valle Dorado, San Luis Potosí, S.L.P. **Correo electrónico:** jaimeslp@yaoo.com.mx

7.8 a 16.6 años de edad, sólo tres de los primeros 17 terminaron el estudio debido a la escasa tolerancia del prebiótico y aun al modificar el esquema apenas dos de los seis últimos completaron el estudio.

### ■ Cáncer colónico

Félix Araujo-Pérez y colaboradores,<sup>5</sup> en su estudio de casos y controles, investigaron la relación entre adenomas, la expresión local de mRNA de citocinas y los perfiles de bacterias adherentes. Seleccionaron a 87 sujetos con colonoscopia normal (controles) y 80 (casos) con adenomas; de éstos, casi todos eran hombres, con mayor relación cintura-cadera, mayor expresión genética de IL-10 y riesgo significativamente menor de adenomas (OR, 0.46; 95% CI, 0.2-0.9). Los "casos" tenían más *Firmicutes* ( $p = 0.02$ ), *Cyanobacteria* ( $p = 0.04$ ), *Acidovorax*, *Cloacibacterium*, *Acinetobacter* y *Lactobacillus*, así como menor abundancia de *Streptococcus*. El aumento local de la expresión de IL-17 e IL-23 se correlacionó en forma positiva con la diversidad bacteriana en los casos ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.07$ ;  $r = 0.34$ ,  $p = 0$ ) pero no en los controles ( $r = -0.13$ ,  $p = 0.4$ ;  $r = -0.03$ ,  $p = 0.8$ ). El incremento de IL-17 y la expresión de IL-23 se vincularon con abundancia de *Lactobacillus* y *Helicobacter*.

Los autores mencionan que sus hallazgos sugieren que la mayor inflamación local se relaciona con la disbiosis bacteriana y puede contribuir a la etiología del cáncer colorrectal.

### ■ Diarrea posradiación

El epitelio del intestino delgado es muy sensible a la radioterapia empleada en el tratamiento del cáncer abdominal y rectal y el grado de afección se vincula con la dosis de la radioterapia con medidas profilácticas limitadas para reducir el riesgo de las complicaciones. Matthew A. Ciorba y colaboradores<sup>6</sup> concluyeron que al administrar en forma profiláctica *Lactobacillus GG* (LGG), *L. casei* y *L. acidophilus* a ratones de ocho semanas mediante una sonda durante tres días, antes de la radiación de todo el cuerpo, mejoró dos veces ( $p < 0.01$ ) la supervivencia de la cripta del yeyuno e íleon, el daño epitelial por apoptosis celular y la reparación; la eficacia fue similar con un compuesto disponible en forma comercial, a diferencia de una cepa de *Bifidobacterium* que no ofrece ningún beneficio.

### ■ Colitis microscópica

En Kurdistán, provincia iraní, la incidencia de colitis microscópica es elevada. Amir Taheri y colaboradores<sup>7</sup> incluyeron a 52 pacientes con colitis linfocítica y seis con colitis colagenosa en un estudio doble ciego controlado con placebo en el que todos recibieron 1 mg/día de loperamida, 25 con placebo y 27 con probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, *Bifidobacterium longum* Rosell-175, *Lactococcus lactis* Rosell-1058, *Bifidobacterium breve* Rosell-70). En los sujetos con colitis linfocítica, tratados con probiótico, el dolor y la frecuencia de las evacuaciones se redujeron de manera significativa ( $p < 0.001$ ), pero la diferencia no fue tan notoria en los pacientes con colitis colagenosa. No hubo complicaciones.

### ■ Colitis infecciosa

En modelos de colitis con ratones, los niveles de citocinas proinflamatorias y los macrófagos M1 (proinflamatorios) aumentan. Cuando predominan los macrófagos M2 (antiinflamatorios) se reduce la inflamación. Algunos probióticos como *Lactobacillus plantarum* (Lp) han demostrado reducir la inflamación *in vitro* al reducir las citocinas proinflamatorias de macrófagos mediante factores bioactivos secretados en medios acondicionados (Lp-CM). Michelle Taylor y colaboradores<sup>8</sup> obtuvieron macrófagos de la cavidad peritoneal, el bazo y la médula ósea de ratones infectados con *Salmonella*. En los tratados con Lp-CM se observó una disminución de las citocinas proinflamatorias (TNF, IL-6 y IL-12) y aumento de la liberación de citocinas antiinflamatorias (IL-10) en comparación con macrófagos de ratones infectados con *Salmonella* tratados con vehículo. David y colaboradores<sup>9</sup> investigaron la capacidad del tratamiento con una combinación de los probióticos *Lactobacillus helveticus* R0052 y *L. rhamnosus* R0011, administrados antes, al inicio o tres a seis días después de infectar a ratones con *C. rodentium* (108 CFU en 0.1 ml), una bacteria patógena no invasiva, genéticamente relacionada con los patógenos humanos *E. coli* enteropatógena y *E. coli* enterohemorrágica O:157 H:7. La preadministración y coadministración del probiótico tuvo la misma eficacia sobre la hiperplasia colónica epitelial y la disfunción de la barrera. Los probióticos también incrementaron

la transcripción de la interleucina 10, una citocina antiinflamatoria; en los tres grupos (preinfección, coinfección y posinfección) aumentó el FOXP3 (un marcador de regulación de las células T). La infección con *C. rodentium* incrementó el número de *enterobacteriaceae* y *E. rectale* y redujo el número de *Lactobacilli/Lactococci* presente en la microbiota normal; estos cambios se normalizaron en el grupo que tomó pretratamiento; se concluyó que los probióticos pueden prevenir y tratar la infección.

Yuying Liu y colaboradores<sup>10</sup> indujeron colitis necrosante (CN) en cinco grupos de ratas neonatales para probar la capacidad del probiótico DSM 17938 de reducir la inflamación y modular la respuesta inmunitaria para prevenir la CN. En el grupo con DSM 17938 aumentó la sobrevivencia ( $n = 38$ ) en forma significativa comparada con el grupo sin probiótico ( $n = 46$ ) ( $p < 0.0001$ ). La incidencia y la gravedad de la CN disminuyeron con la administración de DSM 17938. El incremento de las cifras de citocinas de TNF-(IL-1) e IL-13 en el intestino de las ratas recién nacidas se redujo de manera significativa.

#### ■ Síndrome de intestino irritable (SII)

Los estudios en animales y seres humanos han mostrado que los probióticos mejoran varios síntomas funcionales gastrointestinales. Uno de los mecanismos demostrados en animales consiste en aumentar la expresión de los receptores opioides en la mucosa intestinal, con lo cual disminuye el dolor. Yehuda Ringel y colaboradores<sup>11</sup> incluyeron a 17 mujeres caucásicas de 18 a 70 años con dolor abdominal leve a moderado y las sometieron a sigmoidoscopia con biopsias colónicas antes y 21 días después del tratamiento con los probióticos L-NCFM y B-LBi07. La expresión de los receptores opiáceos de la mucosa aumentó 39 veces después del tratamiento con L-NCFM ( $p = 0.0313$ ) y 10 veces más con la monoterapia de L-NCFM en comparación con la combinación L-NCFM y B-LBi07 ( $p = 0.022$ ). Los anticuerpos monoclonales por inmunohistoquímica también aumentaron, pero sólo con el mismo probiótico. Los autores mencionan que ésta es la primera evidencia en seres humanos de que un probiótico actúa sobre la vía del dolor mediada por opioides.

Thijssen y colaboradores<sup>12</sup> efectuaron un estudio aleatorio, controlado y doble ciego para investigar el efecto de *Lactobacillus casei Shirota* sobre los

síntomas en pacientes de 18 a 65 años con criterios de Roma II para el diagnóstico de SII; 39 recibieron el probiótico y 41 placebo. El grupo del probiótico mostró una mejoría significativa respecto del placebo para malestar ( $34 \pm 7\%$  vs  $12 \pm 9\%$ ), flatulencia ( $33 \pm 7\%$  vs  $7 \pm 10\%$ ) y puntuación total de síntomas ( $33 \pm 7\%$  vs  $10 \pm 9\%$ ) (todos con  $p = 0.05$ ), pero sin mejoría significativa del dolor ( $33 \pm 12\%$  vs  $-17 \pm 25\%$ ,  $p = 0.10$ ) y promedio de puntaje de síntomas ( $34 \pm 7\%$  vs  $13 \pm 8\%$ ,  $p = 0.06$ ). El análisis de regresión logística mostró una posible interacción con los síntomas. En los hombres hubo una mejoría significativa para cada uno de los puntajes de síntomas mientras que en mujeres no influyó en ningún síntoma.

Los mismos autores<sup>13</sup> investigaron en un estudio simultáneo el efecto de cepas de *Lactobacillus casei Shirota* (LcS) sobre la percepción visceral: urgencia y dolor rectal en pacientes de 18 a 65 años de edad con criterios de Roma II de SII en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (ambos suministrados por Yakult Europa, Almere, NL). Veintiuno de los 80 pacientes del estudio principal aceptaron participar: 8 (5 mujeres;  $40 \pm 16$  años) con probiótico y 13 (7 mujeres;  $43 \pm 12$  años) con placebo. La capacidad rectal no fue diferente. Con el probiótico, la percepción de urgencia durante la mayor presión disminuyó de manera significativa ( $32-40$  mmHg) en la semana ocho comparada con la semana 0 (de  $65 \pm 27$  mm a  $53 \pm 23$  mm,  $p < 0.05$ ), en contraste con el grupo de placebo que no mostró diferencia. La escala de dolor con alta presión no fue diferente entre los grupos.

La actividad de la proteasa serina fecal (APSF) es un factor luminal que aumenta en los pacientes con SII-D e incrementa la sensibilidad en ratones cuando se les infunde en forma intracolónica. En 2008, Kajander y colaboradores describieron que el tratamiento con la combinación de probióticos estabilizó la microbiota y mejoró en forma significativa los síntomas de SII. Hanna Keränen y colaboradores<sup>14</sup> estudiaron el efecto del tratamiento con probióticos; sólo en los pacientes con SII-D disminuyó en forma significativa la APSF pero no en los pacientes con SII-C o SII-A ( $p < 0.05$ ) ni en los que recibieron placebo; la disminución de la APSF se correlacionó con la mejoría de los síntomas. Después emplearon ratones a los que les colocaron electrodos en los músculos abdominales para medir la actividad electromiográfica; la infusión

intracolónica de sobrenadante fecal obtenido de los pacientes con SII-D que habían mejorado con los probióticos atenuó la sensibilidad colorrectal en forma significativa ( $p < 0.05$ ) en comparación con el que se obtuvo antes del tratamiento (11% a 68% de reducción); el sobrenadante de los tratados con placebo no modificó la sensibilidad. Los autores concluyen que la disminución de la APSF tiene una sólida correlación con la mejoría de los síntomas de los pacientes con SII-D tratados con probióticos y puede ser un marcador útil para evaluar la eficacia de este tratamiento.

Para determinar el efecto del estreñimiento crónico (EC) y la motilidad colónica sobre la colonización bacteriana, Reddy y colaboradores<sup>15</sup> efectuaron un estudio prospectivo en 20 pacientes con diagnóstico de EC de acuerdo con los criterios de Roma III; 12 de los pacientes tenían al menos una bacteria fuera de rango normal, 40% de los sujetos mostró retraso del tránsito colónico y 35% retraso del tránsito del intestino delgado; sólo un individuo experimentó retraso del tránsito en ambos intestinos. Los pacientes con inercia colónica sufrieron reducción significativa de *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Bifidobacteria sp.*, así como de la cantidad total de bacterias aunque esto no fue significativo. El índice de la motilidad colónica se correlacionó en forma negativa con el total de *Bifidobacteria sp.* y el total de bacterias ( $r = -0.51$ ,  $p = 0.011$ ; y  $r = -0.54$ ,  $p = 0.007$ , respectivamente). Estos resultados sugieren que a) la homeostasis de la microbiota se altera con el estreñimiento; b) en la inercia colónica disminuye la microbiota normal a expensas del sobrecrecimiento de otras bacterias.

En el estudio de Aguilera y colaboradores<sup>16</sup>, la disbiosis ocasionada por el uso de antibióticos tuvo poco efecto en la modulación intestino-cerebro que regula la respuesta endocrina y motora del colon de ratas sometidas a estrés mediante ayuno.

## Referencias

1. Sato S, Nagai H, Hiroshi Morita H, et al. Effects of probiotics on serum bile acids in patients with ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Tu 1866.
2. Yoon S, Wu S, Zhang Yg, et al. Probiotic regulation of vitamin D receptor in intestinal inflammation. Sesión AGA Topic Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. 75
3. Joossens M, De Preter V, Ballet V, et al. Effect of oligofructose enriched inulin (of-in) on bacterial composition and disease activity of Crohn's disease patients: results from a double-blind randomized controlled trial. Sesión AGA Topic Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. 76
4. Hansen R, Mahdi G, McIntyre K, et al. Synbiotics for inflammatory bowel disease: useful in adults but problematic in paediatrics. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Su 1905.
5. Araujo-Perez F, Sanapareddy N, McCoy AN, et al. Mucosal adherent bacteria, inflammation and colorectal adenomas. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 1960.
6. Ciorba MA, Riehl T, Rao S, et al. Lactobacillus probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in TLR2/COX2 dependent manner. Sesión AGA Topic Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. 71.
7. Taheri A, Sadighi A, Nikkhoo B, et al. Evaluation of effects and complications of probiotics in microscopic colitis, a double blind placebo control clinical trial. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Tu 1868.
8. Taylor M, Gambhir V, Noordhof C, et al. Probiotic conditioned media induces an anti-inflammatory macrophage phenotype in vivo and in vitro. Sesión AGA Topic Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. 74
9. Rodrigues DM, Johnson-Henry KC, Sherman PM. Efficacy of probiotics used for the prevention, intervention, or treatment of citrobacter rodentium-Induced colitis in mice. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Tu 1863.
10. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 reduces inflammation in experimental necrotizing enterocolitis and increases regulatory T cells in mesenteric lymph nodes. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Tu 1851.
11. Ringel Y, Goldsmith JR, Carroll IM, et al. The probiotic bacteria Lactobacillus acidophilus NCFM® (L-NCFM) and Bifidobacterium lactis Bi-07 (B-Lbi07) increase expression of intestinal opioid receptors - first evidence in humans. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Tu 1846.
12. Thijssen AY, Jonkers D, Vankerckhoven V, et al. A randomized, placebo controlled, double blind study to assess the efficacy of a probiotic dairy product containing Lactobacillus casei Shirota on symptoms in irritable bowel syndrome. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Mo 1315.
13. Thijssen AY, Jonkers D, Vankerckhoven V, et al. Effect of probiotic treatment on visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. To 1869
14. Keränen H, Theodorou V, Bueno L, et al. Probiotic-mediated decrease of elevated serine protease activity in fecal supernatants of diarrheic IBS is positively correlated with an improvement of the symptomatology: a new biomarker in IBS probiotic treatment efficacy. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. To 1850.
15. Reddy SC, Buchanan LA, Gray M, et al. Delayed colonic transit is associated with a decrease of the normal predominant bacteria in the colon microbiota. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Su 1991.
16. Aguilera M, Vergara P, Martinez V. Antibiotic-Induced dysbiosis of the gut commensal microbiota does not affect the endocrine and colonic motor responses to stress in mice. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Sa 2028.