

# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## XII REUNIÓN NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA

### Probióticos y aparato digestivo. Evidencias actuales

Fermín Mearin<sup>a</sup>, Francisco Guarner<sup>b</sup> y Elena Verdú<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centro Médico Teknon, Barcelona, España. Presidente de la Asociación Española de Gastroenterología

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup>Farncombe Family Digestive Health Disease Institute, McMaster University, Canadá

La utilidad de los probióticos se ha demostrado en diversas enfermedades digestivas, tanto de origen infeccioso, inflamatorio, como funcional. Durante el simposio "Síndrome del intestino irritable y probióticos" celebrado en Madrid el 12 de marzo de 2009, en el marco del programa científico del Congreso de la Asociación Española de Gastroenterología, los Dres. Fermín Mearin, Francisco Guarner y Elena Verdú presentaron y debatieron los avances más recientes sobre este tema.

Los probióticos son microorganismos vivos que, si se ingieren en cantidades adecuadas, resultan beneficiosos para la salud. Los últimos años han visto proliferar de modo muy notable el número de publicaciones de investigación original sobre probióticos, sus mecanismos de acción y sus aplicaciones clínicas más relevantes. Aunque todavía hay muchísimos enigmas, se sabe que diversos probióticos pueden mejorar las funciones de la microbiota intestinal por su competencia con patógenos, su producción y secreción de sustancias antimicrobianas, y sus múltiples acciones sobre el sistema inmune de las mucosas.

La eficacia clínica de los probióticos se ha demostrado ya en algunos trastornos del aparato digestivo, y así ha quedado reflejado en la reciente guía clínica

sobre probióticos y prebióticos en gastroenterología que la World Gastroenterology Organization publica en su página web ([www.worldgastroenterology.org](http://www.worldgastroenterology.org)). Es especialmente atractivo el concepto de que los probióticos pueden jugar un papel importante en la prevención y tratamiento de síndrome del intestino irritable (SII). Cabe destacar que las cepas de probióticos más estudiadas (lactobacilos, bifidobacterias y algunas levaduras) han demostrado tener un perfil de seguridad muy favorable, sin apenas efectos adversos asociados.

Las evidencias disponibles acerca de la utilidad de los probióticos en patología funcional digestiva fueron revisadas en profundidad en el transcurso de uno de los simposios del Congreso de la Asociación Española de Gastroenterología. Durante la sesión, moderada por el Dr. Fermín Mearin, del Centro Médico Teknon de Barcelona y Presidente de la AEG, los expertos expusieron los datos más relevantes acerca del papel de los probióticos en los trastornos funcionales gastrointestinales, haciendo especial énfasis en el SII. Este síndrome es importante por diversos motivos: su alta prevalencia, su importante repercusión en la calidad de vida de quienes lo presentan, su enorme impacto socioeconómico y la necesidad de tratamientos con un adecuado perfil de eficacia/seguridad. Actualmente, en la mayoría de los casos, el tratamiento es puramente sintomático, se utilizan los espasmolíticos para el dolor abdomi-

nal, y los antidiarreicos o los laxantes para la diarrea y el estreñimiento, respectivamente.

Los probióticos ya han dejado de ser una promesa terapéutica para convertirse en opciones de tratamiento claras en determinadas enfermedades del aparato digestivo, incluyendo el SII.

## Microbiota intestinal: un universo dentro de nuestro organismo

La vida es un fenómeno colectivo. Cuando se aísla a un ser vivo fuera de su entorno natural, se hace necesario mantener las condiciones de vida de forma artificial; es decir, aportando alimentos, temperatura adecuada, atmósfera, etc. Es el caso de la vida en el laboratorio. Sin embargo, esto no ocurre así en la naturaleza. La interacción entre los casi 2 millones de especies que conocemos hace que sea posible la vida de todos, mediante millones de relaciones que de modo espontáneo generan continuamente condiciones de vida y equilibrio sostenible para todos, el ecosistema.

Cada uno de nosotros convive directamente con un número muy alto de microorganismos (bacterias, protozoos, levaduras y virus) que están alojados en nuestro cuerpo, muchos de ellos de forma permanente. A ese conjunto de microorganismos que viven con el individuo humano se le conoce con el nombre colectivo de microbioma humano. Pero además, ese colectivo de seres vivientes aporta un conjunto de genes, sus genes, que también intervienen en muchos de nuestros procesos biológicos. El conjunto de genes distintos de los nuestros que influye continuamente en nuestra vida es lo que llamamos metagenoma humano.

La mayor parte de las bacterias que conviven con el hombre se aloja en el aparato digestivo. El término “microbiota” hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado. El tubo digestivo del ser humano alberga una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, pero también hongos, virus y eucarias (o protozoos), que se han adaptado a la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino desde hace milenios<sup>1,2</sup>. El conjunto conforma el ecosistema microbiano del intestino, una colectividad de seres vivos con interdependencia y mutualismo entre las especies que lo constituyen.

Se estima que la población microbiana del intestino humano incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies distintas<sup>2</sup>, de modo que el número de células bacterianas es 10 veces más grande que el número de células somáticas. El intestino humano junto al de otros vertebrados es

uno de los ecosistemas más densamente poblados de la tierra<sup>3</sup>.

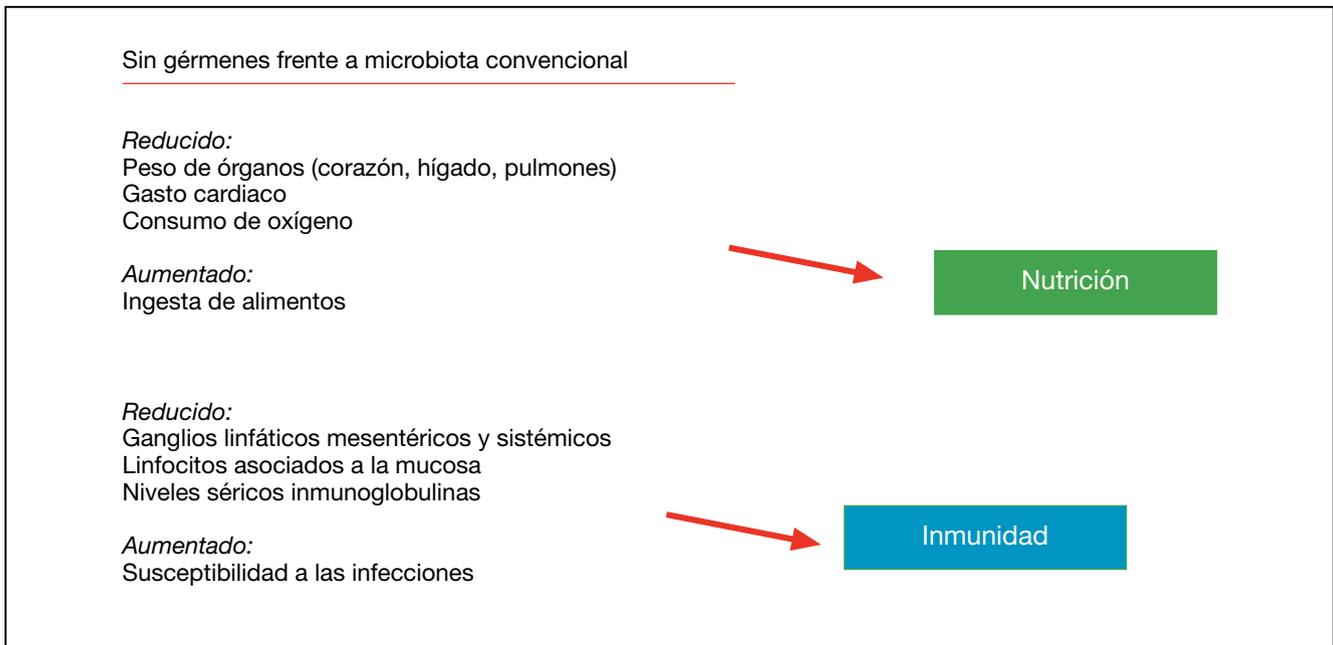
## Funciones de la flora

Los animales criados en condiciones de asepsia total (*germ-free*) tienen menos peso en sus órganos vitales (corazón, hígado, pulmones), un gasto cardíaco más bajo y consumen menos oxígeno<sup>4</sup>. Sin embargo, necesitan una mayor ingesta de alimento, es decir, comen más para desarrollarse menos. Esto indica claramente que la presencia de bacterias es importante para la nutrición y el desarrollo (fig. 1). Por otra parte, los animales sin gérmenes presentan ganglios linfáticos atróficos, tienen menos linfocitos en la mucosa intestinal y valores bajos de inmunoglobulinas plasmáticas. A la vez, los animales *germ-free* muestran mayor susceptibilidad a infecciones, lo que significa que la presencia de bacterias es necesaria para que el sistema inmune se desarrolle adecuadamente.

Basándose en datos experimentales, se han identificado 3 funciones primarias de la microbiota intestinal: *a*) funciones de nutrición y metabolismo, como resultado de la actividad bioquímica de la flora, que incluyen recuperación de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, producción de vitaminas y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon; *b*) funciones de protección, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno, y *c*) funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, y sobre el desarrollo y modulación del sistema inmune<sup>1</sup>.

## El colon

La flora que reside en el colon funciona como un órgano metabólico. Las bacterias metabolizan los sustratos o residuos dietéticos no digeribles, el moco endógeno y los detritus celulares. La fermentación de hidratos de carbono no digeribles por el anfitrión tiene lugar fundamentalmente en el ciego y colon derechos. Constituye una fuente de energía importante para la proliferación bacteriana y además produce ácidos grasos de cadena corta que el anfitrión puede absorber. Esto se traduce en recuperación de energía de la dieta y favorece la absorción de iones (Ca, Mg, Fe) en el ciego. Las funciones metabólicas también incluyen la producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico) y la síntesis de aminoácidos a partir del amoniaco o la urea. En el colon izquierdo predominan los procesos metabólicos de proteólisis anaerobia, que condiciona la generación de productos nitrogenados con potencial genotóxico.



**Figura 1** Impacto de la microbiota en la anatomía y fisiología del huésped. Adaptada de Tannock, Am J Clin Nutr 2001.

## Inducción del sistema inmune

La presencia de microbiota en el intestino tiene un gran impacto sobre el desarrollo y maduración del sistema inmune. La concepción de que el sistema inmune se desarrolla en respuesta a estímulos infecciosos provocados por microorganismos patógenos no parece sostenerse<sup>5</sup>. Se ha demostrado que la colonización intestinal permanente por bacterias comensales, no necesariamente patógenas, es el factor esencial. Los animales criados en condiciones de asepsia estricta muestran atrofia del sistema inmune de las mucosas (foliculos linfoides de tamaño pequeño, escasez de linfocitos intraepiteliales y de la lamina propia) y también del sistema inmune sistémico (ganglios linfáticos de menor tamaño, bajo nivel de inmunoglobulinas). La colonización bacteriana incrementa rápidamente el número de linfocitos de la mucosa, los centros germinales de los foliculos linfoides y ganglios crecen en número y tamaño (fig. 2)<sup>6</sup>, aparecen células productoras de inmunoglobulinas en la lamina propia, y los valores de inmunoglobulinas séricas se normalizan.

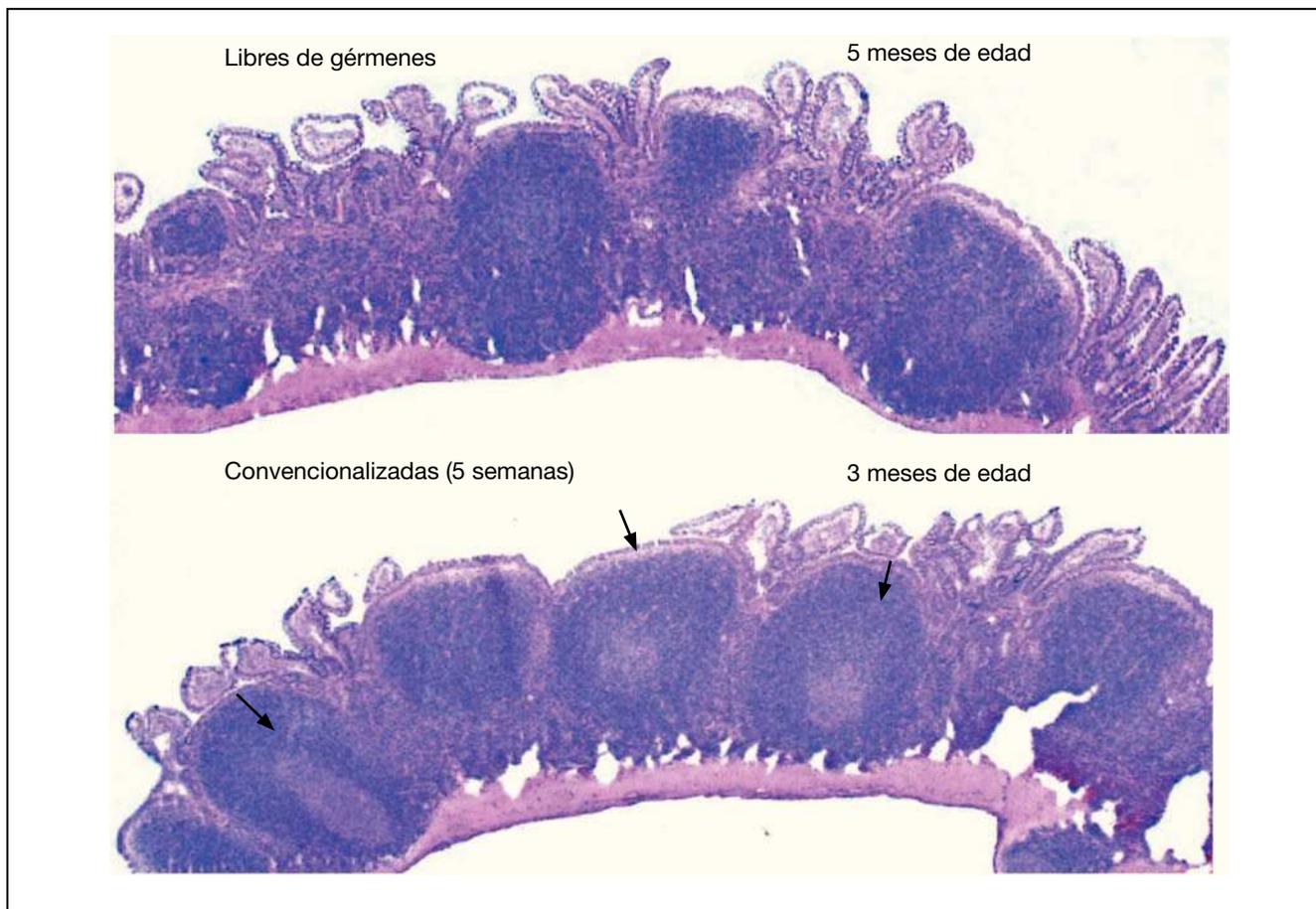
En los foliculos linfoides se produce la instrucción de linfocitos *naïve* por parte de las células presentadoras de antígenos, macrófagos y células dendríticas, y se induce expansión clonal, que puede polarizarse a formas de defensa muy eficaces, pero que conllevan inflamación y lesión de las estructuras propias (respuestas de tipo Th1 o Th17, que son citotóxicas, o respuestas Th2 de predo-

minio humoral). Alternativamente, la instrucción puede dar lugar a expansión clonal de linfocitos T reguladores (Treg) que producen citocinas anti-inflamatorias y son los elementos responsables de tolerancia inmunológica.

El punto clave está en la interacción entre las células presentadoras de antígenos y el linfocito *naïve* (fig. 3). El sistema inmune de las mucosas es muy importante para la tolerancia inmunológica.

## Caracterización del microbioma humano

Hasta hace menos de una década, nuestros conocimientos acerca de la composición bacteriana de la microbiota intestinal se basaban principalmente en la información obtenida por cultivo de muestras de heces o de biopsias intestinales. El análisis bacteriológico convencional de la flora fecal por aislamiento de bacterias en medios de crecimiento selectivo demuestra que las bacterias anaerobias estrictas superan en número a las aerobias por un factor de al menos 100 o 1.000 especies anaerobias por cada especie aerobia. No obstante, los investigadores siempre han sido conscientes de que la información obtenida por cultivo es incompleta, en primer lugar, porque las técnicas de cultivo de anaerobios en el laboratorio tienen muchas limitaciones y, en segundo, porque más del 50% de las células bacterianas observadas mediante examen microscópico de muestras fecales no se recuperan en medios de cultivo.



**Figura 2** Las bacterias intestinales determinan el desarrollo de las placas de Peyer en ratas. Adaptada de Yamanaka et al. *J. Immunol.* 2003;170:816-22.

La introducción y desarrollo de diversas técnicas de biología molecular para identificar y caracterizar las bacterias no cultivables, a lo largo de la última década, está proporcionando información completamente novedosa acerca del ecosistema del intestino. Algunas de estas técnicas utilizan la diversidad de secuencias de un gen bacteriano, el 16S de ARN ribosomal, ya que se trata de un gen altamente conservado, y que ha permitido la realización de estudios filogenéticos y taxonómicos.

El dominio bacteria está constituido por 55 divisiones o phyla, que agrupan a todos los microorganismos que llamamos bacterias. En términos generales, en el intestino humano se reconocen secuencias pertenecientes a entre 6 y 8 divisiones, pero el 90% de las secuencias son firmicutes, bacteroidetes y actinobacterias<sup>7</sup>. Sin embargo, las divisiones bacterianas presentes en el intestino humano están representadas con gran diversidad, de modo que hay una inmensa variedad de géneros, especies y cepas dentro de cada división. Así, se observa que hay poca comunidad de cepas entre distintos individuos. Los estudios moleculares sugieren que cada individuo tiene una

composición bacteriana muy “personalizada”, con relativamente pocos rasgos comunes entre distintos individuos. Por ejemplo, un análisis exhaustivo de muestras de 3 individuos obtuvo 13.335 cepas distintas, y 7.555 (57%) estaban presentes sólo en 1 de los 3 individuos<sup>7</sup>.

La Comisión Europea y el National Institut of Health de Estados Unidos han puesto en marcha un consorcio internacional para descifrar el genoma de las bacterias que conviven con el ser humano y tienen influencia en sus procesos fisiológicos y patológicos. El International Human Microbiome Consortium se constituyó en Heidelberg el pasado mes de octubre de 2008, y en él participan investigadores y representantes de agencias de investigación de diversos países del globo, que desarrollan proyectos científicos de gran escala con el fin de saber más acerca de las bacterias que viven en asociación con el ser humano. Entre ellos destaca el proyecto Europeo MetaHIT (Metagenomics of the Human Gastrointestinal Tract) que ha iniciado la secuenciación del microbioma humano. Se trata de saber más de los 4 millones de genes no humanos que influyen directamente en nuestra vida.

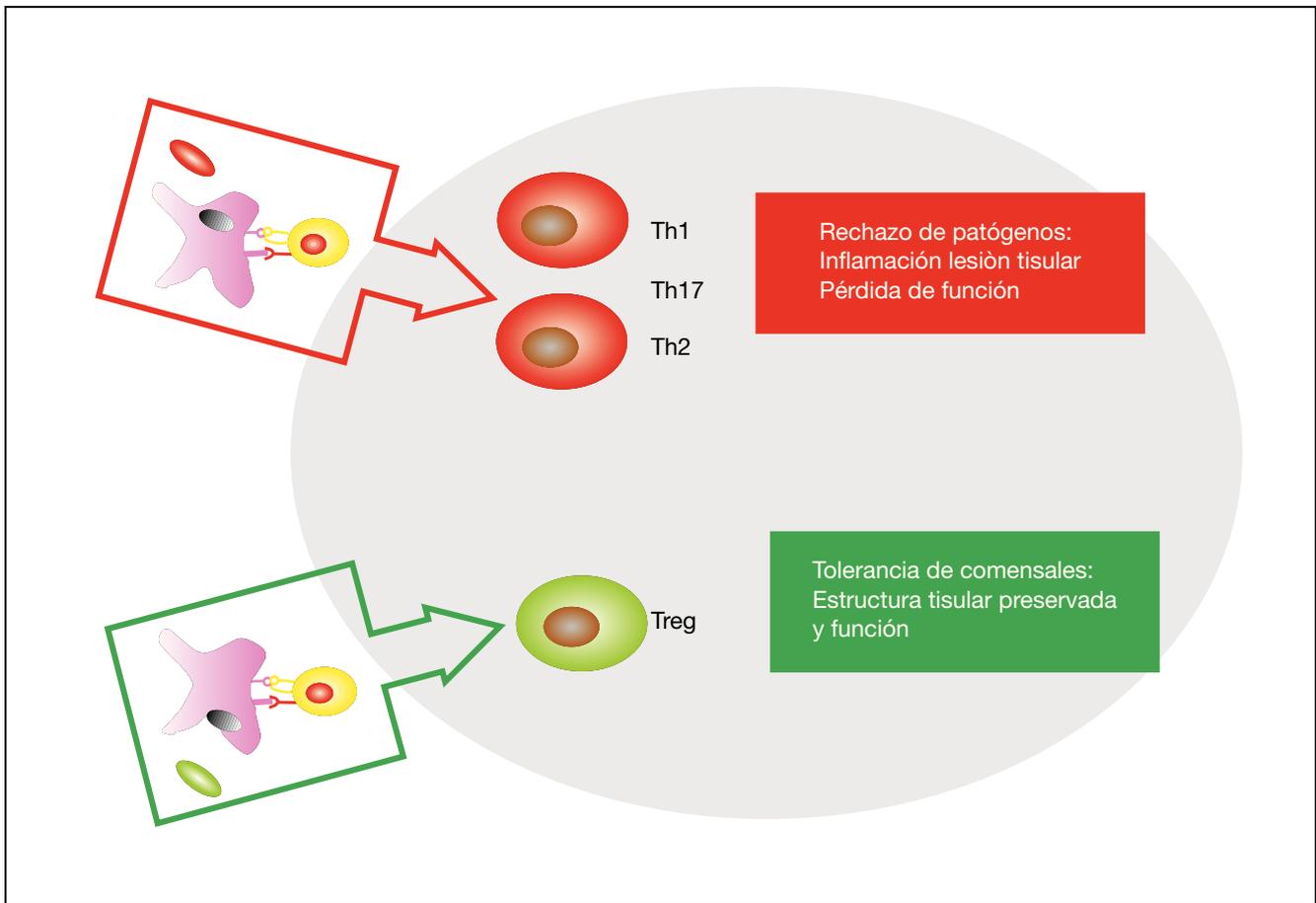


Figura 3 Toma de decisiones en el sistema inmune adaptativo (adquirido).

### Efecto de los probióticos en la función gastrointestinal: evidencias de modelos animales

No se puede hablar ya del genoma humano sin incluir al microbioma. Constituímos un superorganismo, que es el metagenoma, en el que las bacterias desempeñan numerosas funciones, muchas de ellas aún por determinar. Y en este sentido, puede afirmarse que todas las capacidades metabólicas y funcionales del intestino no existirían en ausencia de bacterias, un concepto fundamental para el uso racional de probióticos.

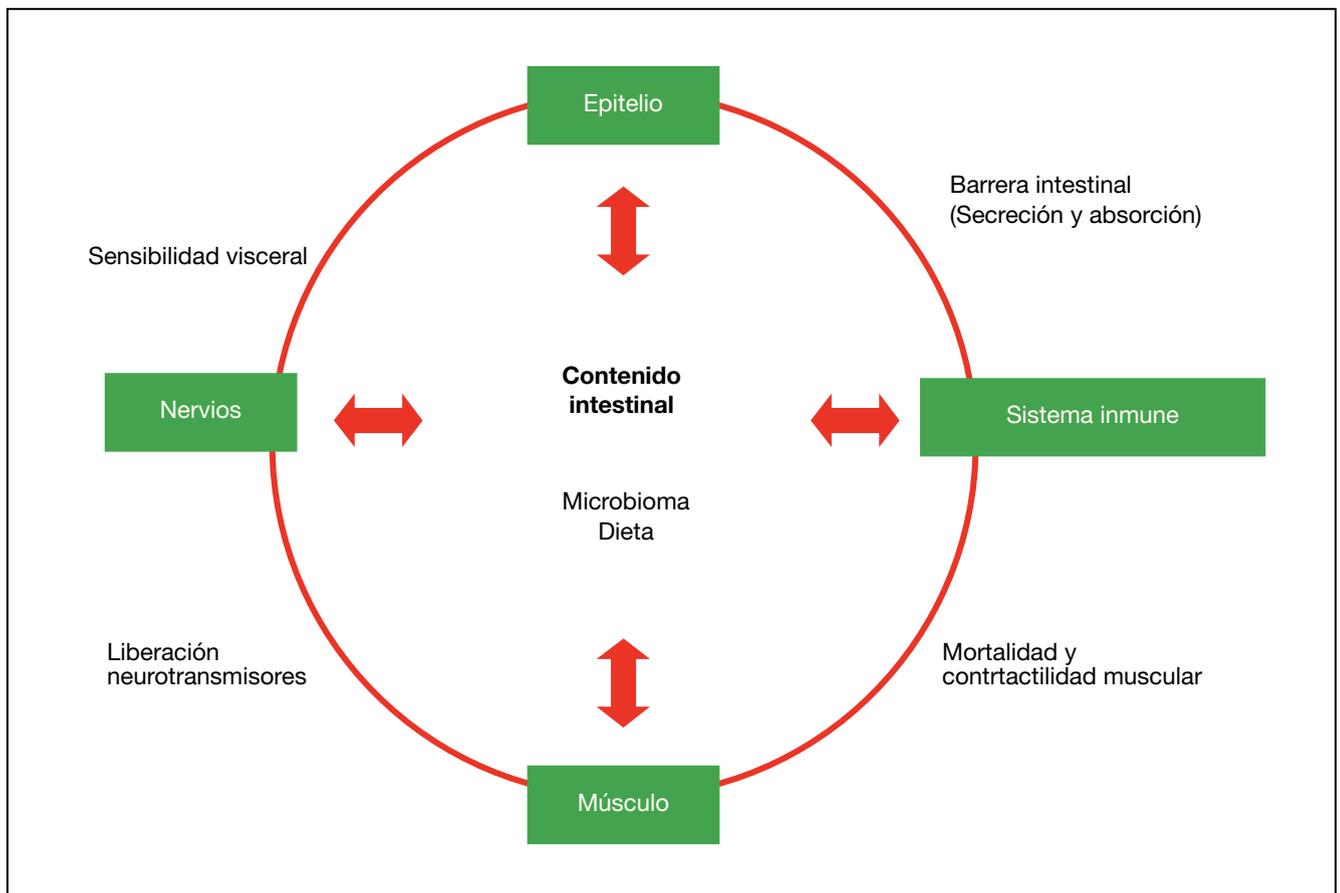
En modelos de ratones libres de bacterias, se ha visto que éstos viven pero tienen graves deficiencias, no sólo en la inmunidad intestinal sino en la función gastrointestinal, ya que presentan una perturbación importante de la motilidad y de la barrera intestinal, así como alteraciones de comportamiento, aprendizaje y equilibrio energético.

Está comprobado que el microbioma intestinal determina el desarrollo normal de la inmunidad de mucosas. Si un huésped tiene un defecto en la contención o en el

reconocimiento de estas bacterias, esto puede llevar a una predisposición a una mayor disfunción intestinal.

En el estudio de Marshall et al se<sup>8</sup> estudió una población de pacientes que desarrolló SII después de haber tenido gastroenteritis infecciosa. Estos pacientes pertenecían a un pueblo que había sido expuesto a esta gastroenteritis por contaminación del reservorio de agua, pero sólo el 30% desarrolló SII. El estudio genómico mostró que había una mayor frecuencia de mutaciones en genes que precisamente codifican el reconocimiento bacteriano con los receptores toll, la inmunidad innata y la barrera mucosa intestinal.

Llevando este concepto a la experimentación animal<sup>9</sup>, se investigó ratones que tenían un defecto en los receptores intracelulares bacterianos knock 1 y knock 2, que también están asociados en humanos a enfermedad inflamatoria intestinal. Estos ratones no desarrollan enfermedad inflamatoria intestinal espontáneamente, pero cuando se investigó la función intestinal, se observó que tenían un aumento de la permeabilidad intestinal de forma basal. La hipótesis planteada es que este defecto de reconocimiento bacteriano y este aumento de la permeabili-



**Figura 4** Función intestinal normal: interacción entre contenido intestinal y tejidos del huésped.

dad intestinal pueden llevar, por ejemplo después de una infección bacteriana, a mayor predisposición a enfermedad funcional.

Esto significa que lo que entendemos por función intestinal normal es, en realidad, el resultado neto de una interacción entre el contenido intestinal —microbioma y dieta— y los tejidos del huésped. Esta interacción no sólo ocurre en el epitelio y el sistema inmune, sino que también tiene lugar en el tejido neuromuscular (fig. 4).

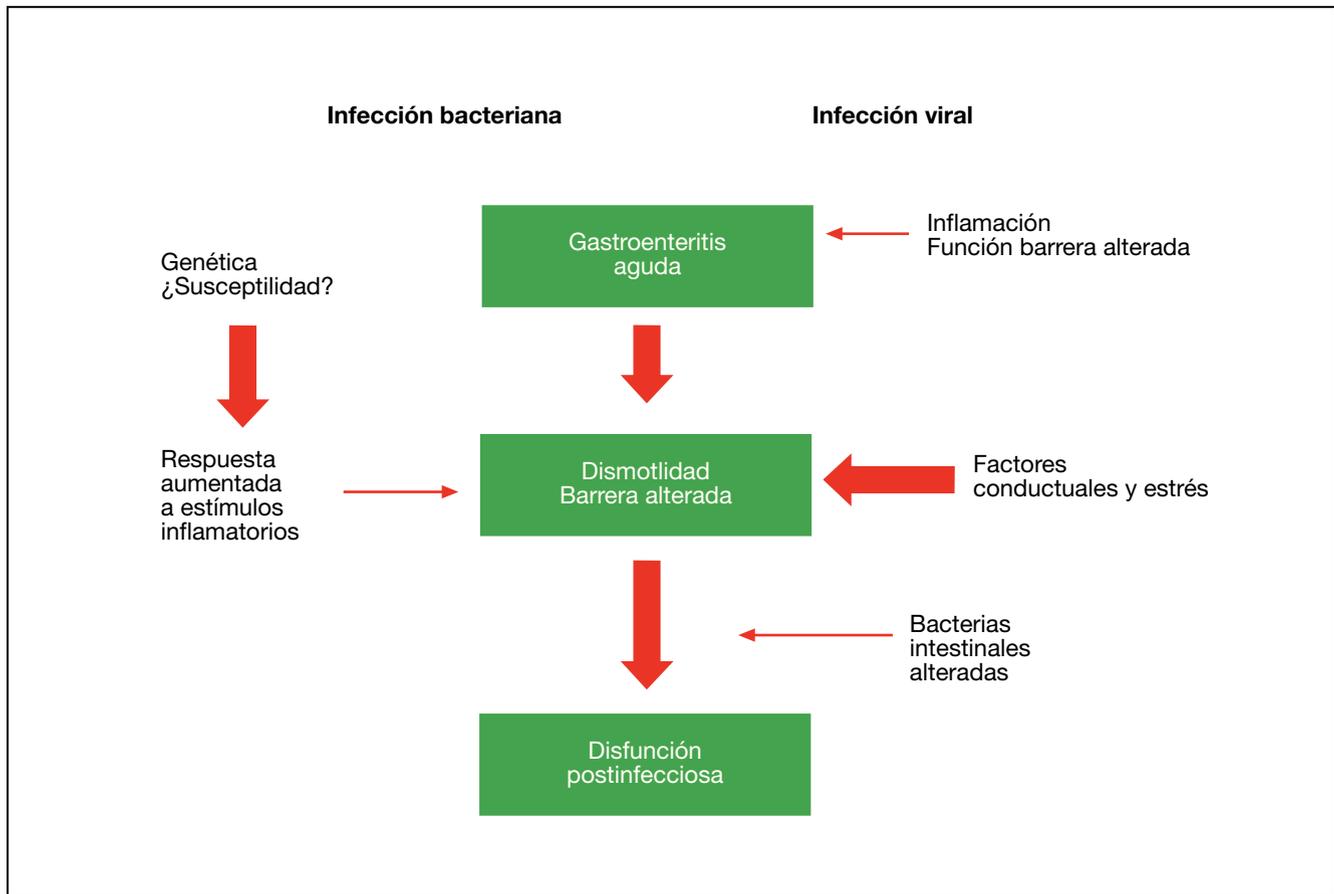
Se sabe, por trabajos en animales libres de gérmenes, que el contenido intestinal determina la función motora. Estos estudios demostraron que los ratones libres de gérmenes tienen hipomotilidad, una prolongación entre los intervalos de la fase III del complejo motor migrante, y que cuando se reponen las bacterias este proceso se normaliza. Lo más interesante es que esto no ocurre con todos los componentes del microbioma intestinal. Si simplemente se repone *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *Clostridium*, el efecto es el mismo, el acortamiento entre los intervalos en la fase III. Sin embargo, si se utiliza *Escherichia coli* no patógeno se obtiene el efecto contrario. Éste es un concepto

muy importante, esencial también para el uso de probióticos.

Hay, pues, un equilibrio muy bien controlado entre el contenido intestinal, el sistema inmune y la función gastrointestinal, a la que se tiene que sumar la percepción visceral y el sistema neuromotor. Cualquier perturbación de este equilibrio puede conducir a enfermedad intestinal (fig. 5)<sup>10</sup>.

El SII es uno de los componentes más importantes de la enfermedad intestinal, y es muy heterogéneo; uno de los subgrupos existentes es el síndrome post-infeccioso. Hoy se sabe que la gastroenteritis infecciosa constituye el factor ambiental más importante para el desarrollo del SII. No hay que olvidar, sin embargo, los factores genéticos ni el hecho que el sistema digestivo no está aislado y que necesita control central. Los factores psiquiátricos y psicológicos también tendrán mucha importancia.

Como modelo de SII se utiliza en el laboratorio la infección por *Trichinella spiralis*, una infección transitoria, y los ratones, en el período postinfeccioso, muestran alteraciones de la motilidad intestinal y de la percepción visceral. En los ratones no infectados, hay un porcentaje menor del 30% de retroperistal-



**Figura 5** Síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

Adaptada de Chaudhary & Truelove 1962, Gwee 1996, McKendrick 1994, Neal 1997, Rodriguez 1999, Marshall 2006 & 2007.

sis, pero en el período postinfeccioso se produce un aumento muy marcado de la retroperistalsis, es decir, un patrón anormal de la motilidad, que aparece ya normalizado hacia el día 70. Sin embargo, si en el período postinfeccioso se administra antígeno de *Trichinella* se puede prolongar la disfunción intestinal. Éste fue el primer estudio que indicó que la modulación del contenido intestinal permite afectar la función intestinal postinfecciosa.

Y si se puede exacerbar la disfunción intestinal, tal vez sea posible también normalizarla o mejorarla con el uso de probióticos.

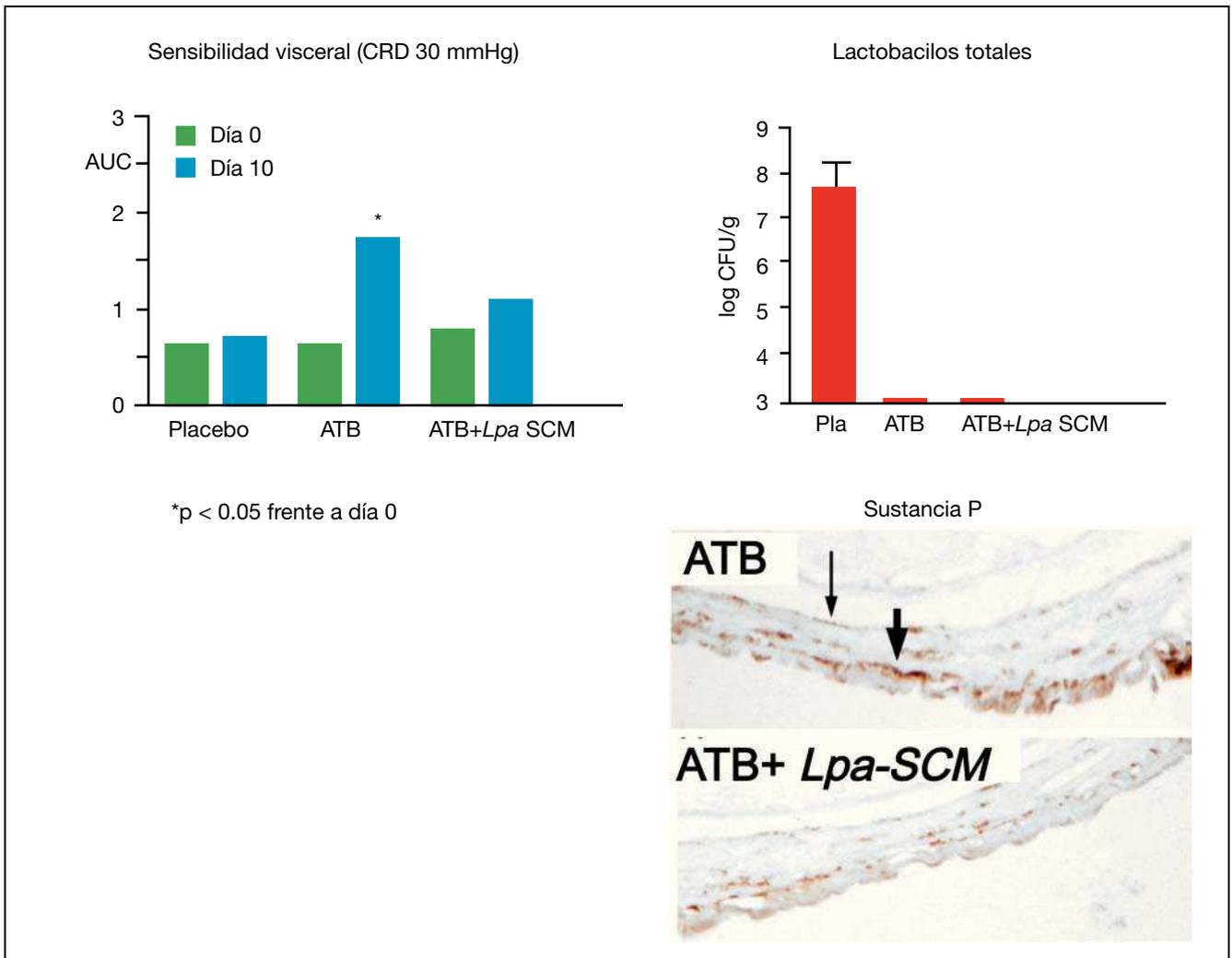
Utilizando el mismo modelo de *Trichinella*, se estudió la fuerza de contracción, y se vio que si se administraban probióticos en la etapa postinfecciosa, se producía un efecto muy variado, y sólo el *Lactobacillus paracasei* fue capaz de normalizar esa disfunción intestinal. Esto se acompañó de marcadores orgánicos, con una disminución de la expresión de Cox-2 en la capa muscular. Así, la capa muscular es una diana directa de este probiótico específico.

Por otra parte, la flora intestinal puede modificarse con el uso de antibióticos. Hay estudios clínicos que establecen una relación entre el uso de antibió-

ticos y la aparición de síntomas gastrointestinales. En un estudio experimental, se alteró la microbiota intestinal con antibióticos para comprobar si esto alteraba la función intestinal. La percepción visceral aumentó en los ratones que recibieron antibióticos en comparación con los tratados con placebo. El mismo efecto se observó inmediatamente después de acabar los antibióticos y 20 días después.

Se analizó qué impacto tenían los antibióticos en la flora intestinal mediante métodos estándares de cultivo. Se observó en el día 10 una disminución marcada de los grupos bacterianos que se analizaron, bacteroides y enterobacteria, y no se pudo cultivar *Lactobacillus*. Hacia el día 30, la microbiota aún no se había normalizado. Esto se correlacionó con un aumento leve pero significativo de la actividad de la mieloperoxidasa, que es un indicador de la infiltración de tejido por células polimorfonucleares.

El siguiente paso era tratar de recomponer la microbiota con un probiótico, pero el problema es que todos los probióticos conocidos son altamente sensibles a esta combinación de antibióticos. Así pues, se pensó en el sobrenadante de cultivo, que contiene todos los metabolitos y los productos del



**Figura 6** La hiperalgesia visceral inducida por antibióticos es atenuada por *Lactobacillus paracasei*-SCM. Adaptada de Verdu, Gut 2006.

probiótico. Durante el tratamiento con antibióticos, se suplementó a los ratones con este medio acondicionado de *L. paracasei*. Los ratones que fueron suplementados con *L. paracasei* no demostraron ese aumento de la percepción visceral, aunque esto no se acompaña de un restablecimiento de la flora; lo que sí se vio fue una disminución de la expresión de neurotransmisores sensoriales en el plexo mientérico y submucoso, comparado con ratones que no fueron tratados con probióticos.

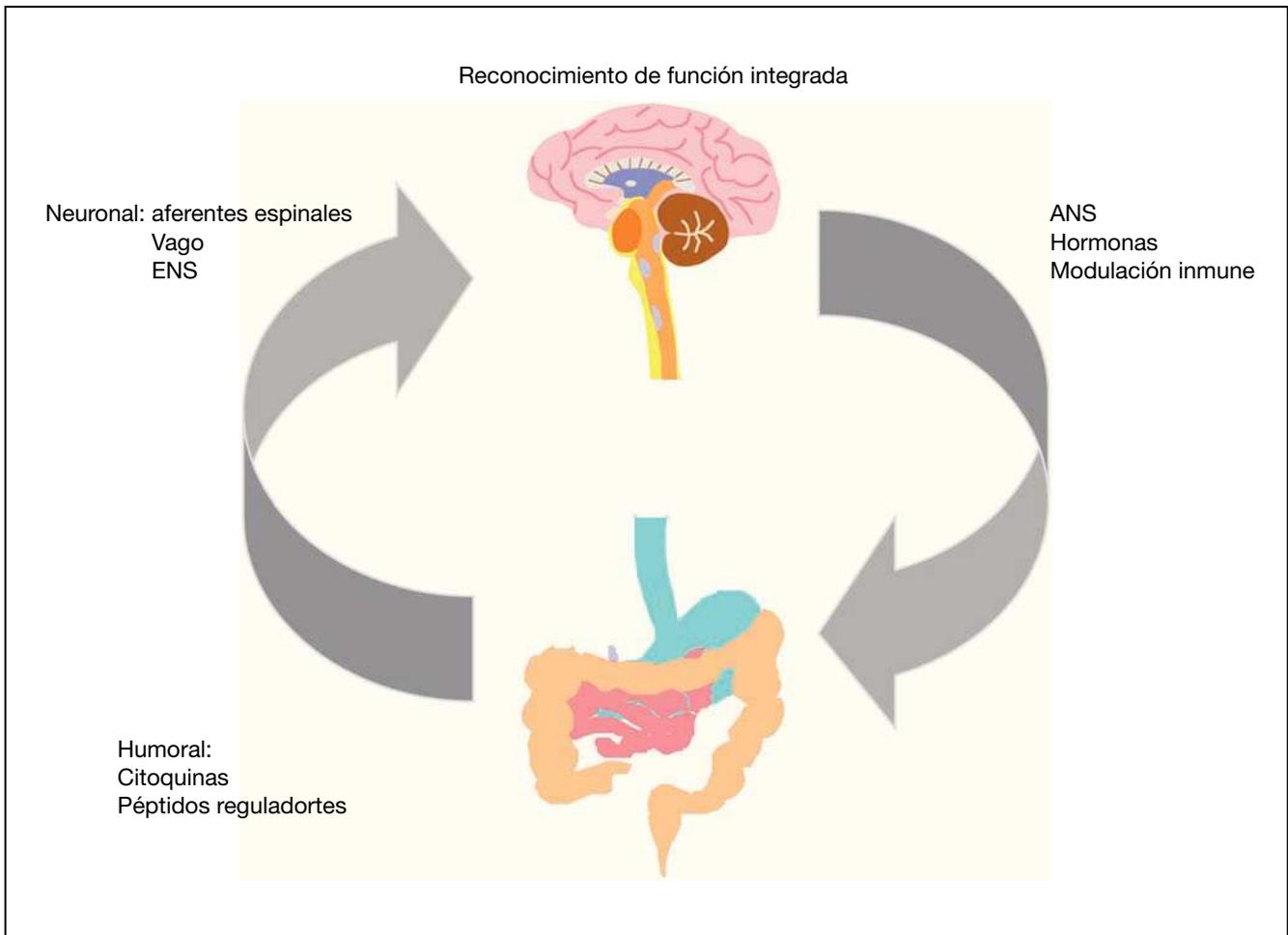
Éste es uno de los primeros estudios que indicó que la percepción visceral y el sistema nervioso entérico pueden ser una diana para la utilización de probióticos (fig. 6).

Otra de las entidades que se incluyen en los síndromes funcionales digestivos es la dispepsia funcional. Como modelo utilizaron la infección crónica con *Helicobacter pylori*. Los ratones eran infectados durante 6 meses —lo que correspondería a varios años

en los humanos—, y se observó que, tras erradicar la infección, los ratones permanecían con alteraciones funcionales. El ratón normal, no infectado, consume principalmente durante la noche. Un ratón con infección crónica cambia completamente el patrón de alimentación. Come durante todo el día, tiene muchos episodios de alimentación, pero con menos cantidad en cada episodio. Seis semanas después de la erradicación, el patrón de alimentación se mantiene alterado, pero si se trata a los ratones con probióticos, el patrón de alimentación se normaliza.

### Eje intestino-sistema nervioso central

Hay 2 escuelas que quieren explicar la patogenia de la disfunción intestinal: el *top-bottom*, que interpreta estos síndromes como una hipervigilancia, y el *bottom-top*, que da más importancia a los factores



**Figura 7** Eje intestino-cerebro.

de la flora, las infecciones y al bajo grado de inflamación. En realidad, esta comunicación es bilateral. El tubo digestivo necesita el control del sistema nervioso central y, para eso, el sistema nervioso central necesita recibir el *input* de la periferia (fig. 7). Por lo tanto, hay una base para el uso de probióticos en la comunicación entre el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

En este modelo de ratón infectado por *H. pylori*, también se valoró en el sistema nervioso central los centros que controlan el apetito, que se hallan en el hipotálamo. Se midió la melanocortina, y se observó que durante la infección crónica había una disminución de la expresión de melanocortina y que esta disminución se restauraba parcialmente después de la erradicación.

También se observó que había un aumento de factor de necrosis tumoral en la eminencia media, que se mantenía alterado 6 semanas después de la erradicación, lo que sugería que las alteraciones permanentes en el sistema nervioso central tras la infección podrían tener un papel en el mantenimiento de la

disfunción intestinal, a pesar de haber eliminado la infección de la periferia.

Por otra parte, las alteraciones gastrointestinales, tanto inflamatorias como funcionales, se acompañan de una comorbilidad psiquiátrica y psicológica muy importante. En ratones, se ha observado que durante la inflamación crónica presentan alteraciones con componentes de tipo depresivo o ansioso. Lo interesante es que esto se correlaciona con alteraciones del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipotálamo. Este marcador es clínicamente importante porque los pacientes con depresión tienen una disminución de los valores circulantes de BDNF, que se restauran después del tratamiento antidepresivo. Los ratones crónicamente infectados, deprimidos y con una cantidad aumentada de BDNF en el hipotálamo, si se tratan con un probiótico, no sólo se recuperan desde el punto de vista de comportamiento, sino que en ellos se observa una normalización del valor de BDNF.

Todos estos estudios demuestran, pues, que los probióticos pueden afectar directamente la capa

neuromuscular y la función de percepción visceral y motora en el período postinfeccioso. Algunos grupos han podido establecer una asociación entre los mecanismos de acción de los probióticos y una normalización de la flora, pero además, hay la posibilidad de que los probióticos puedan tener acciones más allá del tubo digestivo en el eje intestino-sistema nervioso central.

## Síndrome del intestino irritable

El SII es un trastorno funcional digestivo, que se caracteriza clínicamente por la asociación de dolor/molestia abdominal y alteraciones en el hábito deposicional. Se engloba dentro de los trastornos funcionales porque no se conoce que tenga una causa orgánica y, en la actualidad, parece deberse a anomalías de la función digestiva, especialmente de la motilidad o de la sensibilidad; no obstante, cada vez son más los datos que apoyan la existencia de fenómenos microinflamatorios<sup>11</sup>.

De acuerdo a los criterios de Roma III el SII se diagnostica por la presencia de dolor o molestia abdominal recurrente que debe estar presente al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses, y asociarse a 2 o más de los siguientes aspectos: *a)* mejora con la defecación; *b)* el comienzo está asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; *c)* el comienzo está asociado con un cambio en la consistencia de las deposiciones. En cuanto a los requerimientos de duración de las molestias, hay que tener en cuenta que los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico<sup>12</sup>.

El SII es el trastorno funcional digestivo más frecuente en la consulta médica. En un estudio realizado por médicos de atención primaria se valoró el motivo por el que sus pacientes acudían a la consulta y se pudo establecer que el 10% era por causas gastroenterológicas, siendo la más frecuente el SII, que supuso el 30% de éstas<sup>13</sup>. Por su parte, cuando se evalúa el impacto del SII en la consulta del gastroenterólogo se observa que más de la cuarta parte de los pacientes que visita lo presenta<sup>14</sup>.

El SII es muy prevalente pero hay importantes diferencias en los datos publicados; estas diferencias se deben principalmente a las distintas muestras evaluadas y a los diversos criterios diagnósticos empleados<sup>15</sup>. Al comparar las cifras de prevalencia entre distintos países europeos cuando se utilizan los mismos criterios diagnósticos se comprueba que ésta es mayor en el Reino Unido, Italia y Francia, menor en Países Bajos y Bélgica, e intermedia en España<sup>16</sup>.

El SII se acompaña de una gran utilización de exploraciones complementarias y de prescripciones

terapéuticas, con el consiguiente gasto de recursos. Se ha calculado que los costes directos anuales asociados al SII en los 8 países más industrializados del mundo son superiores a los 7 billones de pesetas<sup>17</sup>. Tampoco hay que olvidar los gastos paramédicos que corren a cargo del enfermo. Además, hay que tener en cuenta gastos indirectos como el absentismo laboral. En un estudio efectuado en nuestro país se comprobó que entre un 11 y un 21,5% de los pacientes con SII dejan de asistir a su trabajo al menos 1 día al año por la sintomatología derivada de su síndrome<sup>18</sup>.

Otro aspecto muy importante es que el SII condiciona mucho la calidad de vida de los pacientes que lo presentan, tanto cuando domina el estreñimiento como cuando domina la diarrea<sup>15</sup>, y que la repercusión puede ser incluso superior que otras patologías consideradas más graves, como el asma o la migraña (fig. 8).

## Fisiopatología del síndrome del intestino irritable: mucho más que un trastorno de la motilidad

El motivo por el que hay pacientes con manifestaciones clínicas tan diferentes dentro del síndrome de SII no se conoce con precisión. Es posible que, en realidad, se trate de distintos trastornos con mecanismos fisiopatológicos diferentes. También podría explicarse por la existencia de respuestas fisiológicas diferentes ante estímulos nocivos semejantes. A su vez, la diversidad clínica del SII se pudiera deber a la existencia de alteraciones específicas a distintos niveles del tubo digestivo.

La fisiopatología del SII sigue siendo una gran desconocida. Clásicamente se había atribuido a un trastorno de la motilidad intestinal, pero actualmente se cree que se trata de un problema multifactorial en el que intervienen, al menos, 3 mecanismos básicos: una alteración de la motilidad intestinal, un aumento de la sensibilidad visceral y determinados factores psicosociales. Por otra parte, se ha propuesto una posible alteración en los receptores nociceptivos de la mucosa intestinal en respuesta a fenómenos microinflamatorios o infecciosos. Así, después de un episodio de gastroenteritis podría producir este cambio en la sensibilidad visceral debido a la inflamación de la pared intestinal. De hecho, la relación entre el SII y la gastroenteritis aguda se ha puesto de manifiesto durante los últimos años<sup>19,20</sup>.

En algunos pacientes con SII, especialmente en aquellos con diarrea, se ha demostrado un aumento cuantitativo de la celularidad en la lámina propia así como de las células enteroendocrinas, mastocitos de la pared intestinal, linfocitos CD3 y linfocitos

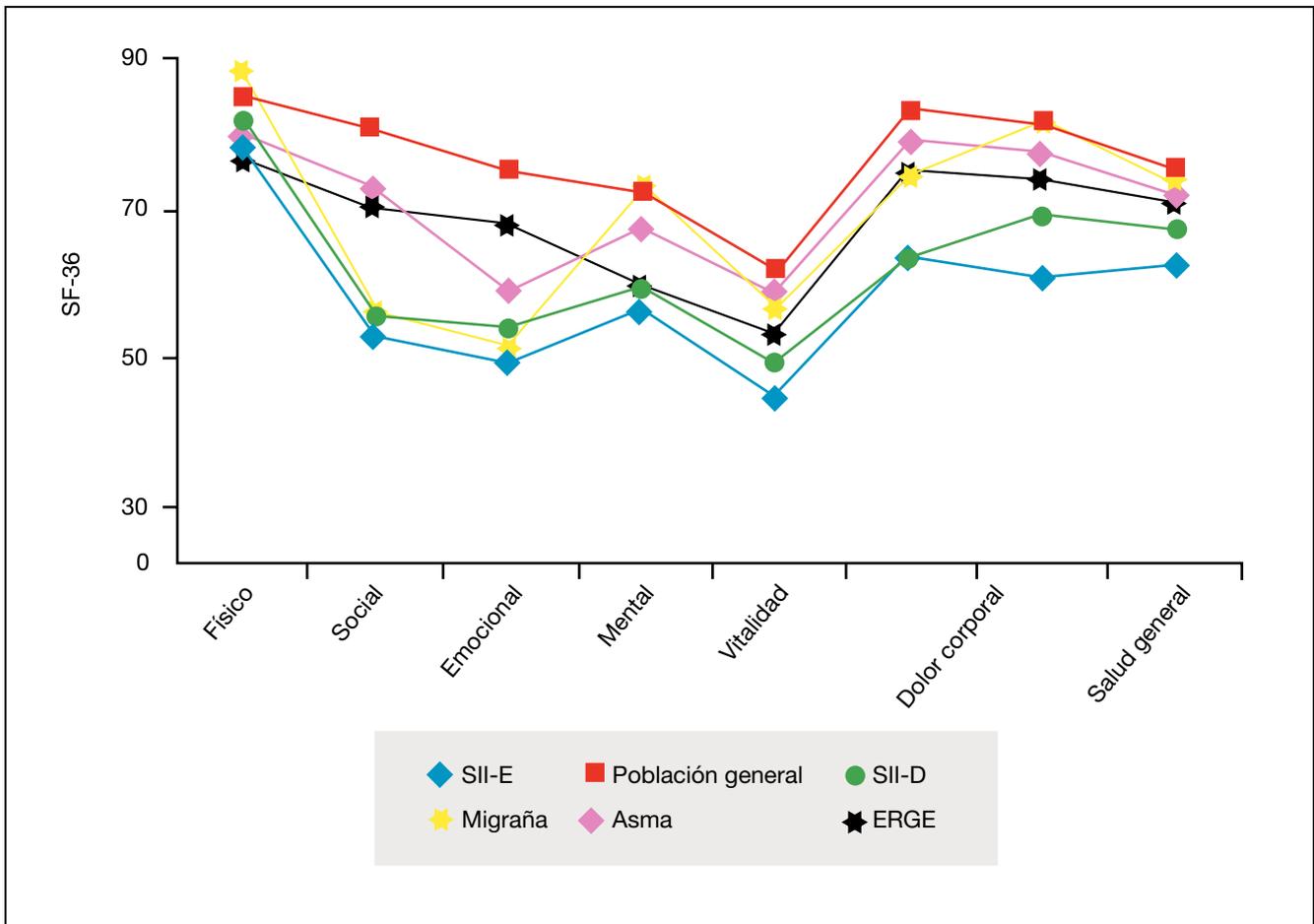


Figura 8 Calidad de vida comparativa del síndrome de intestino irritable.

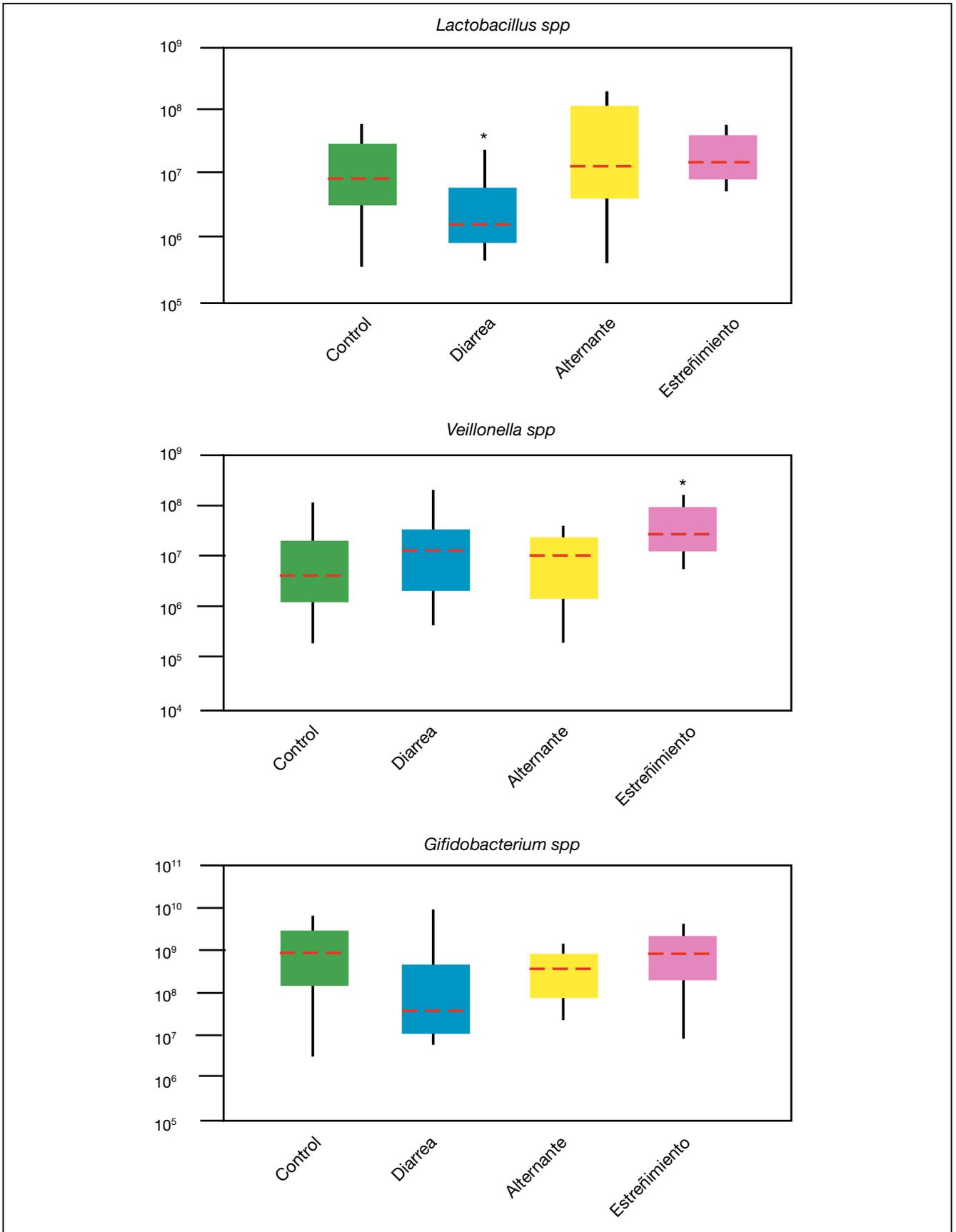
intraepiteliales CD8. Chadwick et al<sup>21</sup> describieron las alteraciones histológicas cuantitativas en las biopsias endoscópicas del colon de 77 pacientes con SII, y las compararon con las de 28 controles sanos; observaron que en el 40% de los enfermos había un aumento de leucocitos polimorfonucleares y de mastocitos. La liberación de histamina y de serotonina por algunas de estas células podría estar implicada en la génesis de las alteraciones motoras, del aumento de la sensibilidad y, consecuentemente, en la aparición de los síntomas.

Es de destacar también el estudio de Tornblom et al<sup>22</sup> en el que se examinaron biopsias transmurales de yeyuno, obtenidas mediante laparoscopia, en 10 pacientes con SII grave. Se encontró frecuentemente un aumento de los linfocitos intraepiteliares en la mucosa así como en el plexo mientérico y en las zonas peri e intraganglionares; además, en 7 casos se demostró la presencia de degeneración neuronal y alteraciones en el número o tamaño de las células intersticiales de Cajal. Aunque los resultados de este estudio deben tomarse con cautela, debido a la gravedad de los pacientes, debe hacernos reflexionar

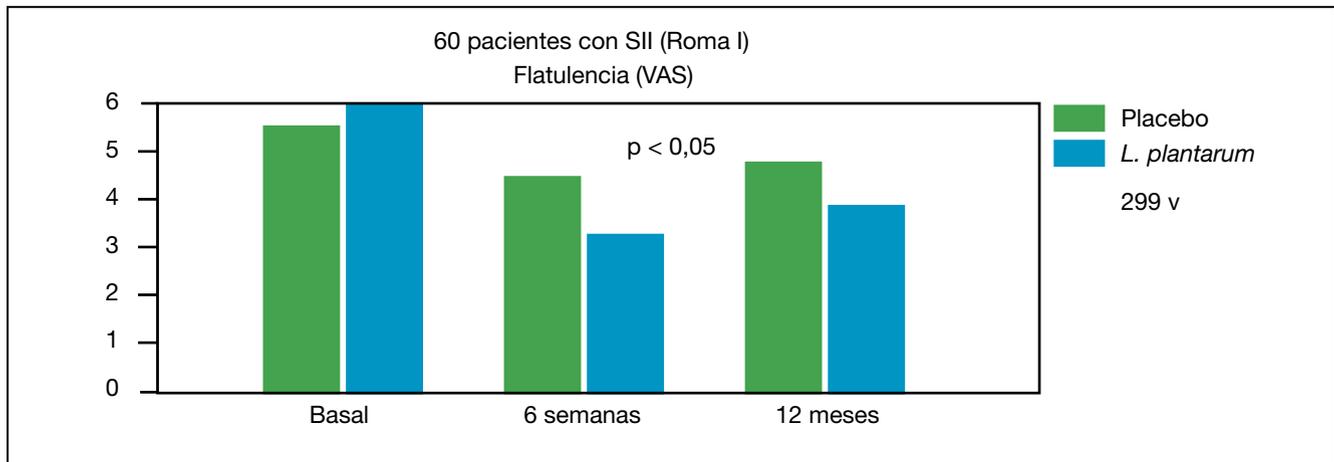
acerca de 2 aspectos importantes: a) la posible existencia de procesos inflamatorios en el SII, y b) que su localización puede no restringirse sólo al colon.

Por último, los datos publicados por Barbara et al<sup>23</sup> hace unos años establecieron una relación putativa entre los hallazgos inflamatorios microscópicos presentes en el colon de los pacientes con SII y sus manifestaciones clínicas. Estos autores comprobaron un aumento del número total de mastocitos y de mastocitos activados en pacientes con SII; pero el hallazgo más interesante fue que la cantidad de mastocitos en cercanía a terminales nerviosas entéricas (< 5 μ) se correlacionó directamente con la intensidad y frecuencia del dolor abdominal.

Estos datos morfológicos parecen tener un sustento bioquímico, y en la actualidad están apareciendo datos que sugieren que en el SII hay un desequilibrio entre las citocinas pro y antiinflamatorias. Aún más, ciertos probióticos son capaces de mejorar los síntomas del SII y podrían hacerlo, por ejemplo, a través de la regulación de dichas citocinas ejerciendo su acción a través de la relación entre interleucina-10/interleucina-12<sup>24</sup>.



**Figura 9** Flora fecal en los subtipos de síndrome de intestino irritable. Adaptada de Malinen et al. Am J Gastro 2005.



**Figura 10** Utilidad de los probióticos en el síndrome de intestino irritable. Adaptada de Nobaek et al. AJG 2000.

Además, hay estudios que en determinados pacientes con SII existen modificaciones en la microbiota colónica y fecal. Algunos estudios han sugerido que hay diferentes alteraciones cuantitativas de las cepas bacterianas según los subtipos de SII, de tal modo que, por ejemplo, ciertos *Lactobacillus* están disminuido en los pacientes con SII con predominio de diarrea, mientras que en el SII con predominio de estreñimiento el número de *Veillonella* está aumentado<sup>25</sup> (fig. 9).

### Probióticos y síndrome del intestino irritable

En lo que se refiere al tratamiento del SII, las necesidades no están del todo cubiertas: los resultados conseguidos con los fármacos actuales distan de ser óptimos, los fármacos se han dirigido a aliviar síntomas individuales cuando el SII en un síndrome plurisintomático, hay manifestaciones clínicas muy frecuente y molestas (p. ej., distensión abdominal) que quedan fuera del espectro de acción de los fármacos convencionales, y se necesitan “terapias de rescate” para los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales o los que lo hacen de forma parcial.

Los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento del SII a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos: *a)* efecto antibacteriano y antiviral (especialmente en el sii-postinfeccioso); *b)* efecto antiinflamatorio en la mucosa intestinal; *c)* modificaciones de la flora intestinal; *d)* cambios en el volumen/composición de las heces y gas; *e)* aumento de la secreción de moco, y *f)* desconjugación y adsorción de ácidos biliares.

Desde el punto de vista clínico, distintos ensayos aleatorizados han comparado la eficacia de algunos

probióticos contra placebo. Y aquí hay que destacar que no todos los probióticos actúan del mismo modo y son eficaces. Para ello deben cumplir una serie de condiciones, entre las que se incluyen ser resistentes al ácido y a las sales biliares, ser capaces de alcanzar y colonizar el colon, ser biológicamente activos, ser seguros y tener un precio razonable.

El primer estudio acerca la posible utilidad de los probióticos en síntomas digestivos funcionales se publicó hace ya 20 años<sup>26</sup>. Muchos años después, se volvieron a realizar estudios con probióticos en SII. En uno de ellos, utilizando *Lactobacillus plantarum* 299v, se comparó, de forma aleatorizada y doble ciego, el probiótico con placebo en un tratamiento durante 4 semanas, observándose que la flatulencia —uno de los síntomas principales del SII— mejoraba de forma estadísticamente significativa en los que habían recibido el probiótico<sup>27</sup>. Curiosamente, este efecto se mantuvo a las 6 semanas y también a los 12 meses (fig. 10).

**TABLA I** *Lactobacillus plantarum* 299v.

Es resistente al ácido y sales biliares
In vitro e in vivo
Alcanza y coloniza el intestino grueso
Presencia en biopsias de yeyuno y recto
Presencia en heces
Mecanismo de adhesión a mucosa específico
Es biológicamente activo
Aumento de ácidos carboxílicos (acético y propiónico)
Incremento de la población de <i>Lactobacillus</i>
Inhibición de la adhesión mucosa de enterobacterias
Inhibición del crecimiento de microorganismos patógenos
Es seguro
Tiene un precio razonable

Otros estudios también con *L. plantarum* 299v han comprobado la mejoría del dolor abdominal y del estreñimiento<sup>28</sup>.

Para concluir, es de interés mencionar que *L. plantarum* 299v es resistente in vitro e in vivo al ácido y las sales biliares; alcanza y coloniza el intestino grueso, tal como lo demuestra su presencia en biopsias de yeyuno y recto, y en las heces; posee un mecanismo de adhesión específico a la mucosa colónica, y además, es biológicamente activo, con aumento de ácidos carboxílicos, incremento de la población de *Lactobacillus*, e inhibición de la adhesión mucosa de enterobacterias y del crecimiento de microorganismos patógenos. Asimismo, se ha demostrado que es seguro (tabla 1).

## Bibliografía

- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361:512-9.
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837-48.
- Egert M, De Graaf AA, Smidt H, De Vos WM, Venema K. Beyond diversity: functional microbiomics of the human colon. *Trends Microbiol*. 2006;14:86-91.
- Tannock GW. Molecular assessment of intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*. 2001;73 Suppl:410S-14S.
- Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*. 2008; 456:507-10.
- Yamanaka T, Helgeland L, Farstad IN, Fukushima H, Midtvedt T, Brandtzaeg P. Microbial colonization drives lymphocyte accumulation and differentiation in the follicle-associated epithelium of Peyer's patches. *J Immunol*. 2003;170:816-22.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-8.
- Marshall JK, Stephen M, Collins SM, Gafni A. Prediction of resource utilization and case cost for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage at a canadian community hospital. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1841-6.
- Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic-induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut*. 2006; 55:182-90.
- Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome: a study of the clinical features, predisposing causes and prognosis in 130 cases. *Q J Med*. 1962;31:307-22.
- Mearin F, Perelló A, Balboa A. Síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: ¿el eslabón perdido en el espectro de la inflamación? En: Gassull MA, Obrador A, Gómollón F, Hinojosa J, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2007.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1480-91.
- Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut*. 2000;46:78-82.
- Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1407-30.
- Mearin F, Badía X, Balboa A, Baró E, Caldwell E, Cucala M, et al. Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in the general population. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1155-61.
- Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey on 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:643-50.
- Camilleri M, Williams DE. Economic burden of irritable bowel syndrome. Proposed strategies to control expenditures. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:331-8.
- Badía X, Mearin F, Balboa A, Baró E, Caldwell E, Cucala M, et al. Burden of illness in irritable bowel syndrome (IBS) comparing Rome I and Rome II criteria. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20:749-58.
- Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2003;124:1662-71.
- Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Corderch J, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:98-104.
- Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122:1778-83.
- Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 123:1972-9.
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:693-702.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptoms and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541-51.
- Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:373-82.
- Gade J, Thorn P. Paragurt for patients with irritable bowel syndrome. A controlled clinical investigation from general practice. *Scand J Prim Health Care*. 1989;7:23-6.
- Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1231-8.
- Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1143-7.