

Probióticos y prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Natalia Borruel

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona. España.

RESUMEN

Múltiples estudios del sistema inmunitario de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) han demostrado la existencia de un trastorno en la inmunidad de la mucosa, probablemente determinado genéticamente, que origina una inmunorreactividad exagerada contra elementos de la flora comensal. La estrategia básica del tratamiento de la EII ha estado dirigida a suprimir las respuestas inflamatorias y, salvo los estudios de tratamiento con antibióticos, se ha prestado poca atención a modificar la flora intestinal. La modificación de la flora intestinal mediante probióticos ofrece la oportunidad no sólo de actuar desde el punto de vista microbiológico, sino también desde el punto de vista inmunológico. La utilización de probióticos en la EII es desde el punto de vista fisiopatológico una buena alternativa terapéutica. Sin embargo, por el momento, los estudios con probióticos sólo han presentado resultados clínicos positivos en situaciones muy concretas. Los datos secundarios fisiopatológicos de los estudios clínicos sugieren un efecto beneficioso, aunque habrá que confirmarlo en estudios llevados a cabo con un mayor número de pacientes, o aplicando estrategias que consigan modificar de manera más eficaz la composición de la flora intestinal.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: FLORA COMENSAL E INMUNORREGULACIÓN

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son enfermedades complejas del tracto gastrointestinal de carácter inflamatorio crónico, cuya etiología es desconocida. Aunque se conocen muchos de los diferentes mecanismos implicados en la patogenia de las lesiones, no se ha identificado un único agente o alteración celular o molecular que pueda explicar todos los aspectos de la enfermedad.

Correspondencia: Dra. N. Borruel.
 Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Vall d'Hebron.
 Paseig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
 Correo electrónico: nborruel@vhebron.net

Recibido el 18-12-2006; aceptado para su publicación el 11-1-2007.

PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Multiple studies of the immune system in patients with inflammatory bowel disease (IBD) have demonstrated the presence of altered intestinal mucosal immunity, probably genetically determined, giving rise to increased immunoreactivity against elements of the commensal flora.

The basic strategy in the treatment of IBD is aimed at suppressing inflammatory responses. With the exception of studies of antibiotic therapy, little attention has been paid to modifying intestinal flora. Modification of intestinal flora through probiotics provides the possibility of acting microbiologically as well as immunologically. From the physiopathological point of view, the use of probiotics in IBD is a good therapeutic alternative.

However, at present, studies with probiotics have only yielded positive results in highly specific situations. Secondary physiopathological data from clinical trials suggest a beneficial effect. However, this effect should be confirmed either in studies with a larger number of patients or by applying strategies that more effectively modify the composition of intestinal flora.

Múltiples estudios del sistema inmunitario de pacientes con EII han demostrado la existencia de un trastorno en la inmunidad de la mucosa, tal vez determinado genéticamente, que origina una inmunorreactividad anormal o exagerada contra elementos ambientales, como la propia flora comensal¹. El reconocimiento de estos 3 factores involucrados (genes, bacterias y sistema inmunitario) ha permitido no sólo profundizar en la fisiopatología de la enfermedad, sino además aplicar nuevas estrategias terapéuticas (fig. 1).

La estrategia básica del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha estado dirigida hasta ahora a suprimir las respuestas inflamatorias y, salvo los estudios de tratamiento con antibióticos, se ha prestado poca atención a modificar el microambiente intestinal respecto a la

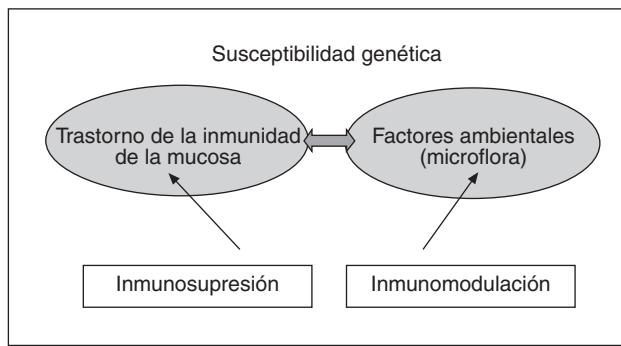


Fig. 1. Enfermedad inflamatoria intestinal: fisiopatología.

flora². Aunque el uso de antibióticos parece ser el método más obvio de manipular la flora, sus desventajas en términos de falta de especificidad, riesgo de sobrecrecimiento de patógenos y desarrollo de resistencias hacen que se hayan investigado formas más sutiles y controladas como son la administración de prebióticos y probióticos³. Los probióticos son microorganismos vivos que, ingeridos en cantidad adecuada, ejercen efectos beneficiosos para la salud además de sus propiedades puramente nutricionales⁴. Aunque clásicamente el concepto de probiótico se ha asociado con los lactobacilos y bifidobacterias, actualmente podemos incluir en el término a otras cepas bacterianas no patógenas, como alguna cepa de *Escherichia coli*, u otros microorganismos no bacterianos, como *Saccharomyces boulardii*.

La modificación de la flora intestinal mediante probióticos ofrece la oportunidad no sólo de actuar desde el punto de vista microbiológico, sino probablemente también inmunológico^{5,6}. Los estudios realizados sugieren que, además del efecto puramente competitivo con otras bacterias y la producción de sustancias antimicrobianas, los probióticos pueden modificar la relación epitelio-sistema inmunitario intestinal ejerciendo un efecto inmunomodulador y que algunos de ellos podrían tener propiedades antiinflamatorias al interactuar con la mucosa intestinal. Así, en la EII la estrategia inmunomoduladora consistiría en revertir el desequilibrio entre los linfocitos *T-helper* y *T-reguladores* mediante la expansión de estos últimos. En último término, la producción de citocinas antiinflamatorias conduciría a la resolución de las lesiones y al equilibrio del sistema inmunitario.

Según las investigaciones más recientes, el punto clave en la toma de la decisión sobre qué tipo de respuesta inmune, proinflamatoria o reguladora-antiinflamatoria se activará ante una determinada bacteria es la célula presentadora de antígeno. En el contexto del sistema inmunitario intestinal, la célula presentadora de antígeno más importante es la célula dendrítica, que puede activar el linfocito *T naive* para la generación de linfocitos efectores o, por el contrario, inducir mecanismos reguladores para mantener la situación de no respuesta o tolerancia ante bacterias comensales de la propia flora intestinal⁷. Los mecanismos reguladores dependen de la supresión activa de la respuesta inmune mediante las células *T* reguladoras (*Tr1*,

Th3 y *CD4+CD25+*) y que interactúan con la célula dendrítica ante la exposición del antígeno liberando citocinas antiinflamatorias (interleucina [IL] 10, factor de crecimiento transformador beta [TGF β], etc.)⁸. Las células dendríticas expresan en su superficie receptores (TLR) que reconocen patrones bacterianos (PAMPs) e inducen una respuesta inmune específica y diferente según la naturaleza del estímulo. Por este motivo, es factible que pueda modificarse la función de las células dendríticas mediante bacterias probióticas y utilizarlas en condiciones patológicas, como la EII, promoviendo un ambiente intestinal más «tolerante». De hecho, ciertos probióticos, como la mezcla VSL#3 modulan el fenotipo y la liberación de citocinas por células dendríticas derivadas de médula ósea⁹. Además, en células dendríticas de lámina propia intestinal humana, ciertas bifidobacterias inducen la producción de IL-10, disminuyen la expresión de moléculas coestimuladoras e inhiben la producción de interferón gamma (IFN γ) por las células *T*¹⁰. La respuesta inmune reguladora inducida por las bacterias comensales en las células dendríticas del tejido linfoide intestinal difiere de la inducida en el compartimiento sistémico (células mononucleares de sangre periférica), por lo que la interacción mucosa intestinal-bacteria parece fundamental en el efecto inmunomodulador de los probióticos¹¹.

En este sentido, en nuestro laboratorio, se ha investigado el efecto de diferentes bacterias no patógenas sobre la producción espontánea de citocinas por la mucosa intestinal normal e inflamada, usando un método de cocultivo de explantes de mucosa. Las bacterias no patógenas interactúan con la mucosa e inducen cambios en la secreción de citocinas específicas de la cepa. Así, en la mucosa normal, el probiótico *Lactobacillus casei* DN 114 001 induce una disminución de la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IL-8, mientras que la cepa no patógena de *Escherichia coli* ECOR-26 induce un incremento en la liberación de TNF α ¹². Además, *Lactobacillus casei* DN 114 001 induce un potente efecto antiinflamatorio en la mucosa ileal inflamada de pacientes con enfermedad de Crohn mediante la inhibición de la liberación de TNF α y la disminución del número de linfocitos intraepiteliales y de la proporción de linfocitos activados, tanto en el compartimiento intraepitelial como en la lámina propia mediante la inducción de la apoptosis de las células efectoras^{13,14}.

PROBIÓTICOS EN MODELOS EXPERIMENTALES DE COLITIS

Los resultados de los estudios realizados con animales en modelos experimentales de colitis tratados con probióticos han resultado esperanzadores. En el modelo de colitis en rata inducida por ácido acético, la administración de *Lactobacillus reuteri* R2LC inmediatamente tras la inducción prevenía la instauración de la colitis. Sin embargo, si la administración se realizaba de forma más retardada o con concentraciones menores de bacterias, el efecto era menos prominente¹⁵. De la misma forma, en el modelo de

enterocolitis en ratas inducida con metrotexato intraperitoneal, la ingestión de lactobacilos, y especialmente *Lactobacillus plantarum*, disminuía la gravedad de la colitis mejorando la pérdida de peso y la permeabilidad intestinal y reduciendo la mieloperoxidasa local, la translocación bacteriana y los valores plasmáticos de endotoxina¹⁶.

Modelo IL-10 knock-out

El modelo de ratones deficientes en IL-10 resulta muy interesante para estudiar el papel de las bacterias en el inicio de la inflamación de la mucosa del colon. La colitis crónica espontánea que desarrollan estos ratones requiere la presencia de bacterias en la luz intestinal (no la desarrollan en condiciones *germ-free*), se previene y trata con antibióticos y presenta características similares a la enfermedad de Crohn humana¹⁷⁻¹⁹. Los ratones deficientes en IL-10 presentan en el período neonatal valores disminuidos de lactobacilos en el colon y un aumento de bacterias adheridas y translocadas en la mucosa colónica, desarrollando una colitis a las 4 semanas de vida. La reposición del colon con *Lactobacillus* sp. atenúa la colitis y disminuye la translocación y la adherencia de otras bacterias²⁰. El tratamiento de estos ratones con VSL#3, un preparado probiótico liofilizado con 8 bacterias diferentes, induce la normalización de la función epitelial, la permeabilidad de la mucosa y una reducción en la secreción de TNF α e IFN γ ²¹. Asimismo, la administración oral de *Bifidobacterium infantis* o *Lactobacillus salivarius* disminuye la producción de citocinas Th1 tanto locales como sistémicas²². En el mismo modelo, la ingestión del probiótico *Lactobacillus salivarius* ssp. *salivarius* UCC118 inhibe no sólo el desarrollo de colitis, sino también la aparición de cáncer de colon²³.

Algunos estudios demuestran, además, que la acción de determinados probióticos (*E. coli* Nissle 1917) está mediada por receptores de inmunidad innata, como TLR4 y TLR9²⁴. La colonización del intestino por las bacterias probióticas resulta importante según los resultados obtenidos con *L. casei* DN 114001 en el modelo de colitis por TNBS en segmento colónico excluido, en el que el probiótico inducía una disminución del daño conferido a la mucosa y una mejoría en la alteración de la barrera²⁵. Otros estudios similares con diferentes modelos o bacterias han llegado a conclusiones semejantes^{26,27}.

Bacterias modificadas genéticamente

Aplicando otro tipo de estrategia, se ha utilizado una bacteria (*Lactococcus lactis*) modificada genéticamente para secretar IL-10, citocina con propiedades fundamentalmente antiinflamatorias²⁸. La administración intragástrica de la bacteria tras la inducción de la colitis mediante DSS produjo una reducción significativa en la inflamación intestinal comparable a la de otros tratamientos más convencionales, como los corticoides. En el modelo de los ratones deficientes en IL-10, la administración diaria de

la bacteria previno además el desarrollo espontáneo de colitis. Las ventajas de esta modalidad terapéutica son, por una parte, la necesidad de una dosis efectiva más baja de IL-10 que la requerida por vía parenteral y, en segundo lugar, permite la administración *in situ* evitando los inconvenientes asociados a la exposición sistémica de citocinas con gran actividad biológica. El estudio es prometedor, ya que introduce un nuevo concepto en la terapéutica de la EII integrando el tratamiento con citocinas y la modificación del microambiente local intestinal²⁹.

ADN bacteriano

En los últimos años, algunos investigadores han apuntado la posibilidad de que el ADN bacteriano sea el responsable de parte de los efectos inmunomoduladores de los probióticos y que no sea necesaria la presencia de los microorganismos vivos para ser efectivos. En el modelo animal de colitis por DSS³⁰, el tratamiento de los animales con el ADN de la mezcla probiótica VSL#3 atenuaba la gravedad de la colitis. La hipótesis de los autores es que la actividad antiinflamatoria de los probióticos es consecuencia de la estimulación de la inmunidad innata por ciertas secuencias del ADN bacteriano, llamadas ADN inmunoenestimulador (ISS-DNA o CpG-DNA) a través de un receptor específico, en este caso el *toll-like* receptor 9 (TLR9). Sin embargo, este efecto demostrado con el ADN de la mezcla de probióticos VSL#3 no parece específico, ya estos mismos autores lo habían descrito ya para un análogo sintético del ADN inmunoenestimulador y el ADN de una cepa de *Escherichia coli*³¹. Además, el efecto antiinflamatorio observado en la colitis experimental sólo aparece cuando el ADN se administra previamente a la inducción de ésta, ya que si se hace tras la instauración de la colitis, se produce un empeoramiento de la enfermedad y un incremento muy importante de la liberación de citocinas proinflamatorias³². Otro estudio, que utiliza también el ADN de la mezcla probiótica VSL#3 en monocapas de células epiteliales, el segmento de colon aislado y el modelo de colitis en ratones deficientes en IL-10, demuestra que el epitelio responde de manera diferente ante las distintas especies bacterianas y plantea la posibilidad de que haya receptores en la célula epitelial, diferentes del TLR9, responsables de esta respuesta discriminativa frente al ADN de las distintas bacterias³³. No todos los investigadores comparten la teoría del ADN como responsable de los efectos inmunomoduladores, y algunos autores relevantes en el área de los probióticos plantean problemas metodológicos y de interpretación en los estudios reseñados anteriormente, como inconsistencias en aspectos del modelo animal de colitis o falta de especificidad de una mezcla de probióticos de la que se desconoce su composición exacta³⁴.

Del conjunto de resultados de los experimentos realizados con animales se pueden extraer varias conclusiones. Por una parte, el inicio de la inflamación de la mucosa intestinal está probablemente relacionado con una alteración del balance normal de la flora, y esta situación puede rever-

tirse manipulando la flora mediante la administración de bacterias «prebióticas». En segundo lugar, la variabilidad de la eficacia de los diferentes probióticos, según el modelo animal utilizado, sugiere que en el caso de la EII humana, caracterizada por su gran heterogeneidad, será preciso establecer indicaciones con bacterias específicas según el subgrupo de pacientes que se quiera tratar.

PROBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL HUMANA

En los últimos años se ha investigado ampliamente sobre el efecto de los probióticos en la enfermedad inflamatoria, pero los resultados no son del todo concluyentes y todavía faltan datos basados en estudios controlados con número suficiente de pacientes incluidos para determinar su eficacia clínica real.

Colitis ulcerosa

La levadura *Saccharomyces boulardii*, eficaz en la prevención y el tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, ha sido investigada como tratamiento de pacientes con EII, aunque sólo en estudios piloto, que incluyen un número reducido de pacientes. En la colitis ulcerosa activa, en un estudio piloto con 25 pacientes, la asociación de la levadura al tratamiento con mesalacina inducía la remisión a las 4 semanas en el 68% (17/25) de los pacientes³⁵.

En pacientes con colitis ulcerosa, se han publicado 3 estudios que comparan la eficacia de una cepa de *Escherichia coli* no patógena (Nissle 1917) con la mesalacina en la inducción y el mantenimiento de la remisión. En un primer estudio, se incluyeron 120 pacientes con colitis ulcerosa en remisión, a los que de manera aleatorizada y doble ciego se les administró bien mesalacina en una dosis de 1.500 mg/día o una preparación oral de *E. coli* Nissle 1917 durante 12 semanas. Al final del período de estudio, la tasa de recidiva fue similar en ambos grupos (11,3 y 16%, respectivamente), lo que sugiere que el tratamiento con probióticos puede suponer una alternativa como mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa³⁶. En un estudio posterior, utilizando la misma bacteria, se investigó la eficacia del probiótico en el mantenimiento a largo plazo (12 meses) en 116 pacientes con colitis ulcerosa activa. La adición de la bacteria al tratamiento estándar de la colitis ulcerosa activa no modificó ni la tasa de remisión ni el tiempo en conseguirla. Por otra parte, el tratamiento con *E. coli* no patógena mostró una eficacia equivalente al tratamiento con mesalacina (recidiva del 67 frente al 73%, respectivamente) en el mantenimiento de la remisión³⁷. Según algunos autores (Faubion, 2000), el estudio presenta algunas particularidades que limitan la importancia de los hallazgos, como la heterogeneidad en la gravedad del brote, las diferencias en las pautas de tratamiento con corticoides y la alta tasa de recidiva al final del período de estudio. En un tercer

estudio mejor diseñado, se investigó la eficacia de la bacteria para mantener la remisión a 12 meses en 327 pacientes con colitis ulcerosa inactiva y compararla con el tratamiento estándar con mesalazina 1,5 g/día, y la tasa de recidiva fue similar en ambos grupos (el 36,4 frente al 33,9%, respectivamente)³⁸.

Tres estudios realizados con bifidobacterias en la colitis ulcerosa presentan resultados contradictorios. En el primer estudio, en pacientes con colitis ulcerosa inactiva, la suplementación del tratamiento con leche fermentada con bifidobacterias mejora las tasas de remisión al año de seguimiento, comparado con el tratamiento convencional (el 10 frente al 70%), aunque los resultados no pueden considerarse concluyentes, ya que el estudio sólo incluía a 21 pacientes³⁹. En un segundo estudio, realizado en 20 pacientes con colitis ulcerosa activa, la suplementación del tratamiento con leche fermentada con bifidobacterias inducía una tasa de remisión similar a la mesalacina sola a las 12 semanas. Sin embargo, la tasa de respuesta clínica y la mejoría de los índices de actividad eran superiores en el grupo de pacientes que había tomado el probiótico⁴⁰. Recientemente, en forma de resumen se ha publicado un estudio realizado con 157 pacientes con colitis ulcerosa en remisión, en el que la suplementación durante un año con *Lactobacillus salivarius* subsp. *Salivarius UCC118*, *Bifidobacterium infantis* 35624 o placebo no modificaba la tasa de remisión⁴¹.

La preparación de probióticos VSL#3, que incluye 4 cepas de lactobacilos, 3 de bifidobacterias y una cepa de *Streptococcus salivarius* sp. *thermophilus* en forma de liofilizado que contenían 5×10^{11} bacterias por gramo, ha sido muy efectivo en el tratamiento de pacientes con pouchitis. En la colitis ulcerosa, los resultados se obtienen de estudios abiertos con un número reducido de pacientes, por lo que es necesario interpretarlos con cautela. En pacientes en remisión, alérgicos o intolerantes a 5-ASA, la mezcla de probióticos es capaz de mantener la remisión en el 75% de los casos al año de seguimiento⁴². En la colitis ulcerosa activa leve-moderada, la administración del probiótico induce la remisión a las 6 semanas en el 53% de los pacientes⁴³. Además, el VSL#3 asociado a balsalazida induce la remisión de manera más precoz que la balsalazida sola⁴⁴.

Recientemente, se ha publicado un estudio en la colitis ulcerosa con *Lactobacillus GG*, probiótico que ha demostrado ser beneficioso en la prevención y el tratamiento de enfermedades atópicas y diarrea infecciosa en niños. En 187 pacientes con colitis ulcerosa en remisión, *Lactobacillus GG* fue tan eficaz como mesalacina para mantener la remisión a los 12 meses de seguimiento, proporcionando un ligero aumento en el tiempo libre de recidiva⁴⁵.

Enfermedad de Crohn

En 2 estudios abiertos no controlados, realizados en niños con enfermedad de Crohn, *Lactobacillus GG* demostró tener ciertos efectos beneficiosos. Administrado a corto plazo (10 días), indujo una estimulación de la respuesta

TABLA I. Enfermedad de Crohn

Estudio	n	Control	Tratamiento	p
Malchow et al, J Clin Gastr. 1997 Remisión a los 12 meses (activo)	28	Prednisona + placebo 37%	Prednisona + <i>E. coli</i> Nissle 67%	NS
Schultz et al, BMC Gastro. 2004 Remisión a los 6 meses (activo)	11	Prednisona + placebo 2 de junio	Prednisona + <i>Lactobacillus GG</i> 2 de mayo	NS
Guslandi et al, DDS. 2000 Remisión a los 6 meses (inactivo)	32	Mesalacina (3 g) 62%	Mesalacina + <i>S. boulardii</i> 93%	NS
Campieri et al, DDW. 2000 (resumen) Remisión a los 3 meses	40	Mesalacina 60%	VSL#3 80%	
Zocco et al, DDW. 2003 (resumen) Remisión a los 12 meses (inactivo)	35	Mesalacina	<i>Lactobacillus GG</i> 80% 75%	NS

inmune intestinal que se plasmaba en un aumento en las células secretoras de IgA frente a lactoglobulina y caseína⁴⁶. Cuando el probiótico se administraba durante 6 meses, inducía una disminución de la permeabilidad de la mucosa intestinal y una reducción en el índice de actividad clínica⁴⁷. Sin embargo, estos resultados preliminares no han podido ser corroborados posteriormente en un estudio controlado en niños con enfermedad de Crohn en remisión en el que la suplementación del tratamiento convencional con el prebiótico no mejora la evolución a largo plazo⁴⁸. En adultos con enfermedad de Crohn, tanto activa como inactiva, hay varios estudios con diferentes probióticos: *E. coli* Nissle 1917⁴⁹, *Lactobacillus GG*⁵⁰, *Saccharomyces boulardii*⁵¹ y VSL#3 (tabla I), y en ninguno de ellos se encuentran diferencias significativas a favor del probiótico solo o en combinación con el tratamiento convencional. Además, recientemente, 3 estudios controlados de prevención de la recidiva tras la cirugía de resección han resultado claramente negativos. *Lactobacillus GG*, administrado a 45 pacientes sometidos a resección ileal, no fue superior a placebo para el mantenimiento de la remisión clínica ni endoscópica a los 12 meses⁵². De la misma manera, en otros 2 estudios con 98 y 70 pacientes, respectivamente, *Lactobacillus johnsonii* La1 no fue eficaz para evitar la recidiva endoscópica a los 6 meses ni precozmente en la forma más grave a los 3 meses^{53,54}.

Pouchitis

Los resultados obtenidos con una mezcla de probióticos en pacientes con pouchitis han resultado los más llamativos y consistentes. La pouchitis es una de las complicaciones a largo plazo más frecuentes de los pacientes con reservorio ileoanal. Aunque su causa no se conoce, la buena respuesta que presenta al tratamiento con antibióticos y su asociación con una disminución en la concentración en las heces de lactobacilos y bifidobacterias sugiere que probablemente tiene su origen en una alteración en el equilibrio bacteriano. El primer estudio, doble ciego, controlado contra placebo, incluyó a 40 pacientes con una anastomosis ileoanal con reservorio e historia de pouchitis crónica recidivante (más de 3 brotes al año), que se en-

contraban en remisión en el momento de la inclusión⁵⁵. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir la preparación de probióticos o placebo durante 9 meses. Al final del período de estudio, sólo el 15% de los pacientes en el grupo tratado con VSL#3 presentó una recidiva, comparado con el 100% de los pacientes en el grupo placebo. Además, todos los pacientes que respondieron al tratamiento con probióticos presentaron una recidiva en los 4 meses siguientes tras suspenderlo. Estos resultados se han confirmado en un estudio posterior que utiliza una única dosis diaria del probiótico durante 12 meses⁵⁶. La misma mezcla de probióticos ha demostrado ser efectiva además como tratamiento profiláctico del primer episodio de reservoritis en pacientes sometidos a colectomía y anastomosis ileoanal⁵⁷. Los autores justifican el uso de una mezcla de distintas especies bacterias por 2 motivos: se administran altas concentraciones de bacterias probióticas y la presencia de diferentes especies bacterianas favorece un efecto sinérgico teórico entre ellas para la inhibición de patógenos. Sin embargo, sería muy conveniente determinar si realmente las distintas cepas de probióticos presentan este efecto sinérgico, si todas las cepas son activas y necesarias para conseguir el efecto antiinflamatorio o si la utilización de la mezcla es superior a la de una única cepa bacteriana. Algunos resultados recientes demuestran que en el reservorio, la administración del probiótico induce un aumento en la diversidad de la flora bacteriana, sobre todo anaerobia y una disminución de los hongos⁵⁸.

PREBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Otra posibilidad que se ha explorado en el tratamiento de la EII es el uso de prebióticos, polisacáridos no absorbibles, fundamentalmente oligofructosa e inulina, que, administrados por vía oral, aumentan la actividad sacarolítica de la flora del colon favoreciendo el sobrecrecimiento de especies autóctonas de los géneros *Bifidobacteria* y *Lactobacillus*. Un trabajo experimental de nuestro centro demostró que la administración oral de inulina tiene un efecto antiinflamatorio muy significativo en un modelo de colitis distal similar a la colitis ulcerosa humana⁵⁹. Se han obtenido resultados similares posteriormente en otros modelos de colitis también con inulina⁶⁰. En un estudio

realizado en 16 pacientes con colitis ulcerosa activa, la combinación de inulina y bifidobacterias (simbiótico) tuvo un impacto positivo a las 4 semanas mediante la reducción de la expresión de moléculas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β , defensinas) y una mejoría en el índice histológico, aunque para detectar un efecto clínico superior al placebo, probablemente sería necesario un estudio que incluyera un número mayor de pacientes⁶¹. Posteriormente, en un estudio también de nuestro grupo, la administración de inulina como suplemento al tratamiento convencional con mesalacina en pacientes con colitis ulcerosa activa mejora la respuesta, induciendo una disminución de los marcadores inflamatorios, como la calprotectina fecal⁶².

En la pouchitis también hay algún resultado esperanzador con inulina. Después de 3 semanas de tratamiento con 24 g de inulina en 20 pacientes con reservoritis, se observó una reducción en la puntuación endoscópica e histológica comparado con placebo⁶³.

CONCLUSIÓN

- En colitis ulcerosa, la cepa de *E. coli* Nissle 1917 y el *Lactobacillus* GG son tan efectivos como la mesalacina en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con colitis ulcerosa. No hay datos concluyentes que demuestren el beneficio de la mezcla probiótica VSL#3 ni de la levadura *S. boulardii*, y los estudios con leche fermentada con bifidobacterias, aunque incluyen pocos pacientes, parecen demostrar un efecto beneficioso que habrá que confirmar en ensayos más amplios. La utilización de prebióticos parece modificar en mayor medida la expresión de moléculas y lesiones inflamatorias, lo que puede constituir una estrategia de futuro.
- En la enfermedad de Crohn, los estudios de inducción y mantenimiento de la remisión con probióticos no han demostrado un beneficio terapéutico, aunque tienen el inconveniente de que incluyen un número reducido de pacientes y los estudios de mantenimiento de la remisión tras una resección quirúrgica curativa son claramente negativos, tanto para *Lactobacillus johnsonii* La1 como *Lactobacillus* GG.
- En la pouchitis, la mezcla de probióticos VSL#3 ha demostrado ser eficaz tanto en la prevención como en el tratamiento de los pacientes con pouchitis crónica y la inulina podría ser una alternativa que habrá que explorar en estudios clínicos con un número suficiente de pacientes.

La utilización de probióticos en la EII es, desde el punto de vista fisiopatológico, una buena alternativa terapéutica. Sin embargo, por el momento, los estudios con probióticos sólo han presentado resultados clínicos positivos en situaciones muy concretas. Los datos secundarios fisiopatológicos de los estudios clínicos realizados sugieren un efecto beneficioso, aunque habrá que confirmarlo en ensayos con un mayor número de pacientes o intentando aplicar estrategias que consigan modificar de manera más eficaz y decisiva la composición de la flora intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet*. 2002;359:62-9.
2. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnosis, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology*. 2001;120:622-35.
3. Milner JA. Functional foods and health promotion. *J Nutr*. 1999;129:1395S-7S.
4. Guarner F, Schaafsma G. Probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998;39:237-8.
5. Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2001;48:609.
6. Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale? *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:107-15.
7. Stagg AJ, Hart AL, Knight SC, Kamm MA. Microbial-gut interactions in health and disease. Interactions between dendritic cells and bacteria in the regulation of intestinal immunity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:255-70.
8. Allez M, Mayer L. Regulatory T cells: peace keepers in the gut. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004;10:666-76.
9. Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infection and Immunity*. 2004;72:3299-309.
10. Hart AL, Lammers K, Brigioli P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 2004;53:1602-9.
11. O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, Shilling D, Scully P, Sibartie S, et al. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:839-45.
12. Borruel N, Carol M, Casellas F, Antolin M, De Lara F, Espin E, et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria. *Gut*. 2002;51:659-64.
13. Borruel N, Casellas F, Antolin M, Llopis M, Carol M, Espin E, et al. Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:865-70.
14. Carol M, Borruel N, Antolin M, Llopis M, Casellas F, Guarner F, et al. Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. *J Leukoc Biol*. 2006;79:917-22.
15. Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML, Willen R, Andersson R. The effect of exogenous administration of *Lactobacillus reuteri* R2LC and oat fiber on acetic-acid induced colitis in the rat. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:155-62.
16. Mao Y, Nobaek S, Kasravi B, Adawi D, Stenram U, Molin G, et al. The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on met-hotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology*. 1996;111:334-44.
17. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10 deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993;75:263-74.
18. Sellon RK, Tonkonogy SL, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10 deficient mice. *Infect Immun*. 1998;66:5224-31.
19. Madsen KL, Doyle JS, Tavernini MM, Jewell LD, Rennie RP, Fedorak RN. Antibiotic therapy attenuates colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology*. 2000;118:1094-105.
20. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in Interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology*. 1999;116:1107-14.
21. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimiec C, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121:580-91.
22. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan E, Fitzsimons N, et al. Double blind, placebo controlled trial of two probiotics strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut*. 2003;52:975-80.
23. O'Mahony, Feeney M, O'Halloran S, Murphy I, Kiely B, Fitzgibbon J, et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1219-25.
24. Grabig A, Paclik D, Guzy C, Dankof A, Baumgart DC, Erkenbrecht J, et al. *Escherichia coli* strain Nissle 1917 ameliorates experimental colitis via toll-like receptor 2- and toll-like receptor 4-dependent pathways. *Infect Immun*. 2006;74:4075-82.

25. Llopis M, Antolin M, Guarner F, Salas A, Malagelada JR. Mucosal colonisation with *Lactobacillus casei* mitigates barrier injury induced by exposure to trinitrobenzene sulphonic acid. *Gut*. 2005;54:955-9.
26. Schultz M, Veltkamp C, Dieleman LA, Grenther WB, Wyrick PB, Tonkonogy SL, et al. *Lactobacillus plantarum* 299V in the treatment and prevention of spontaneous colitis in interleukin-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:71-80.
27. Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, Sprengers D, Torrice C, Hoentjen F, et al. *Lactobacillus GG* prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. *Gut*. 2003;52:370-6.
28. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynck S, Obermeier F, Falk W, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting Interleukin-10. *Science*. 2000;289:1352-5.
29. Shanahan F. Turbo probiotics for IBD. *Gastroenterology*. 2001; 120:1297-8.
30. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:520-8.
31. Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, Hayashi T, Leider-Trejo L, Lee J, et al. Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology*. 2002;122:1428-41.
32. Obermeier F, Dunger N, Strauch U, Grunwald N, Herfarth H, Schölerich J, et al. Contrasting activity of cytosin-guanosine dinucleotide oligonucleotides in mice with experimental colitis. *Clin Exp Immunol*. 2003;134:217-24.
33. Jijon H, Backer J, Díaz H, Yeung H, Thiel D, McKaigney C, et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology*. 2004;126: 1358-73.
34. Reid G, Guarner F, Gibson G, Tompkins T, Gill H, Rowland I, et al; International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;127:366-7.
35. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:697-8.
36. Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:853-8.
37. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999;354:635-9.
38. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617-23.
39. Ishikawa H, Akeo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22:56-63.
40. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1133-41.
41. Shanahan F, Guarner F, Von Wright A, Vilpponen-Salmela T, O'Donoghue D, Kiely B, and PROGID team of Investigators. A one year, randomised, double-blind, placebo controlled trial of a lactobacillus or a bifidobacterium probiotic for maintenance of steroid-induced remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130:44A.
42. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact on the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13: 1103-8.
43. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1539-46.
44. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit*. 2004;10:126-31.
45. Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1567-74.
46. Malin M, Soumalainen H, Saxelin M, Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus GG*. *Ann Nutr Metab*. 1996; 40:137-45.
47. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31:453-7.
48. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:833-9.
49. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:653-8.
50. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2004;4:5.
51. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1462-4.
52. Pranteria C, Scribano ML, Falasco A, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut*. 2002;51:405-9.
53. Marteau P, Lemann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*. 2006;55:842-7.
54. Van Gossum, Dewit O, Geboes K, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of probiotics (1. Jonhsonii, La1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease (CD) after ileo-caecal resection. *Gastroenterology*. 2005;128 (4 Suppl 2): A17.
55. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:305-9.
56. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggiali G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004;53:108-14.
57. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1202-9.
58. Kuhbacher T, Ott SJ, Helwig U, Mimura T, Rizzello F, Kleessen B, et al. Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL#3) in pouchitis. *Gut*. 2006;55:833-41.
59. Videla S, Vilaseca J, Antolín M, García-Lafuente A, Guarner F, Crespo E, et al. Dietary inulin improves distal colitis induced by dextran sodium sulfate in the rat. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:1486-93.
60. Schultz M, Munro K, Tannock GW, Melchner I, Gottl C, Schwietz H, et al. Effects of feeding a probiotic preparation (SIM) containing inulin on the severity of colitis and on the composition of the intestinal microflora in HLA-B27 transgenic rats. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:581-7.
61. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'Neil DA. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 2005; 54:242-9.
62. Casellas F, Borruel N, Torrejón A, Varela E, Antolín M, Guarner F, et al. Prebiotic-improved response to mesalazine in mild ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55 Suppl 5:122A.
63. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, Van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:621-7.