

Probióticos y enfermedad inflamatoria intestinal

FERNANDO FERNÁNDEZ-BAÑARES

Servicio de Digestivo. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye entidades de origen desconocido que se caracterizan por inflamación intestinal crónica y recurrente. Bajo este término se incluyen la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la reservoritis (inflamación del reservorio íleo-anal). La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades cuya frecuencia va en aumento, ocasionan una importante discapacidad en el paciente y provocan un gasto considerable para el sistema de salud. Los mecanismos responsables de la iniciación y perpetuación del proceso inflamatorio son desconocidos. Hasta hace pocos años, la atención hacia el posible papel de las bacterias luminales en la patogenia de la EII era escasa. Sin embargo, un número considerable de observaciones clínicas y de laboratorio apoyan la importancia de la flora bacteriana, y las hipótesis más recientes sugieren que la EII se origina por una respuesta inmunológica anormal del individuo, probablemente con base genética, a algunos antígenos provenientes de la flora bacteriana intestinal normal¹ (fig. 1). Diversos estudios llevados a cabo tanto en animales de experimentación como en pacientes con EII sugieren que es posible manipular la flora bacteriana con la administración de probióticos y/o prebióticos, produciendo un efecto inmunomodulador de la respuesta inflamatoria.

Flora bacteriana y EII

Se puede considerar que en el intestino se encuentra el ecosistema microbiano más complejo conocido, ya que más del 75% del peso húmedo de la deposición está formado por células bacterianas y, por otro lado, cada gramo de heces contiene aproximadamente 1×10^{11} microbios, de unos 50 géneros, pertenecientes a más de 400 especies diferentes² (fig. 2). La flora normal ejerce una influencia importante en la integridad funcional y en el desarrollo de la mucosa intestinal, modulando las respuestas epiteliales a estímulos proinflamatorios e intercambiando señales reguladoras con las células subepiteliales y el sistema inmune de la mucosa³⁻⁶. El conocimiento de la flora normal es todavía escaso; la mayoría de los organismos no han sido caracterizados y, al menos, la mitad de las especies bacterianas no son cultivables. Hoy día se están realizando estudios que utilizan técnicas de biología molecular con resultados prometedores, por lo que es posible que en pocos años se puedan observar considerables avances en este campo.

Puntos clave

- Las hipótesis más recientes sugieren que la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se origina por una respuesta inmunológica anormal del individuo, probablemente con base genética, a algunos antígenos procedentes de la flora bacteriana intestinal normal.
- Diversos estudios, llevados a cabo tanto en animales de experimentación como en pacientes con EII, indican que es posible manipular la flora bacteriana con la administración de probióticos y/o prebióticos produciendo un efecto inmunomodulador de la respuesta inflamatoria.
- Los probióticos son microorganismos vivos que alteran la microflora intestinal y poseen un efecto beneficioso para la salud. Los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta que promueven de manera selectiva el crecimiento y la actividad de lactobacilos o bifidobacterias en el colon.
- La viabilidad, el tránsito y la supervivencia de muchas de las preparaciones de probióticos disponibles en el mercado, en los llamados "alimentos saludables", no han sido demostrados.
- Es pronto para recomendar el uso de estos preparados en la práctica clínica habitual, ya que es necesaria la realización de estudios científicos rigurosos que demuestren su eficacia real.

Los datos que apoyan un papel de la flora bacteriana intestinal en la patogenia de la EII son cada vez más persuasivos⁷. La evidencia más destacable proviene de numerosos modelos experimentales de colitis espontánea en ratas transgénicas y ratones "knock-out"; estos animales no desarrollan colitis cuando se crían en condiciones libres de gérmenes⁸⁻¹⁰. Es de destacar también la posibilidad de transferir la colitis por células T activadas en contra de antígenos bacterianos en un modelo de colitis en ratones¹¹.

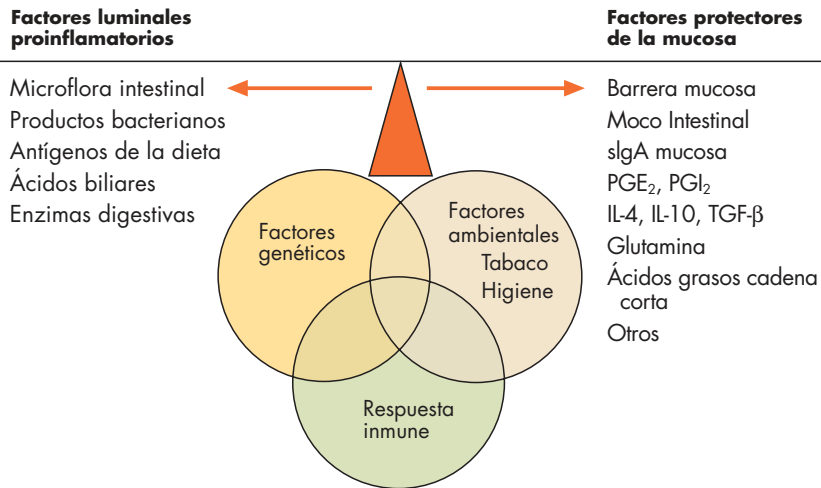


Figura 1. Hipótesis actual de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. La respuesta inmunológica a antígenos presentes en la flora intestinal normal—probablemente determinada genéticamente—y la función mucosa de barrera intestinal pueden influir en la susceptibilidad del individuo a la inflamación crónica. Los factores ambientales pueden influir en el ataque inicial y la reactivación espontánea de la inflamación.

En humanos es bien conocido que la enfermedad se produce en las áreas con el contenido de bacterias más elevado. Por otro lado, la enfermedad de Crohn puede responder al tratamiento con antibióticos, como el metronidazol y el ciprofloxacino¹²⁻¹⁴. Asimismo, se ha descrito una tasa de remisión clínica elevada tras la derivación del tránsito fecal en pacientes con enfermedad de Crohn, lo que sugiere que un componente del tránsito fecal contribuye a la patogenia de la inflamación en esta entidad¹⁵. En este sentido, recientemente se ha demostrado que el contenido luminal (ya sean las bacterias o sus productos) es capaz de desencadenar la recurrencia postoperatoria precoz al ser instilados directamente en el íleon terminal¹⁶. La evidencia actual indica que el sistema inmune en la mucosa intestinal reacciona de forma agresiva contra la flora luminal normal y no va a favor de que existan alteraciones de la flora en la EII. Así, un trabajo reciente ha indicado que no existen diferencias importantes en la composición de la flora entre pa-

cientes con EII y controles sanos¹⁷. Sin embargo, se observaron concentraciones elevadas de bacterias en la mucosa no inflamada de pacientes con EII pero no en los controles sanos, lo que sugiere que estos cambios no son secundarios a la inflamación, sino el resultado de respuestas específicas del individuo, ya sea por peculiaridades de la inmunidad, por una disposición genética o por interacciones de tipo simbiótico¹⁷. La identificación de NOD2, un miembro de la familia NOD1/factor 1 activador de proteasas apoptóticas, como un gen de susceptibilidad para desarrollar la enfermedad de Crohn, que se asocia a las formas con localización ileal, ha proporcionado una clara asociación entre el reconocimiento inmune de las bacterias entéricas y el desarrollo de enfermedad¹⁸⁻²². Este gen responde a la presencia de componentes bacterianos y se piensa que funciona como un receptor citosólico para los componentes patogénicos derivados de las bacterias, regulando vías de señales dependientes del factor nuclear NF-κB.

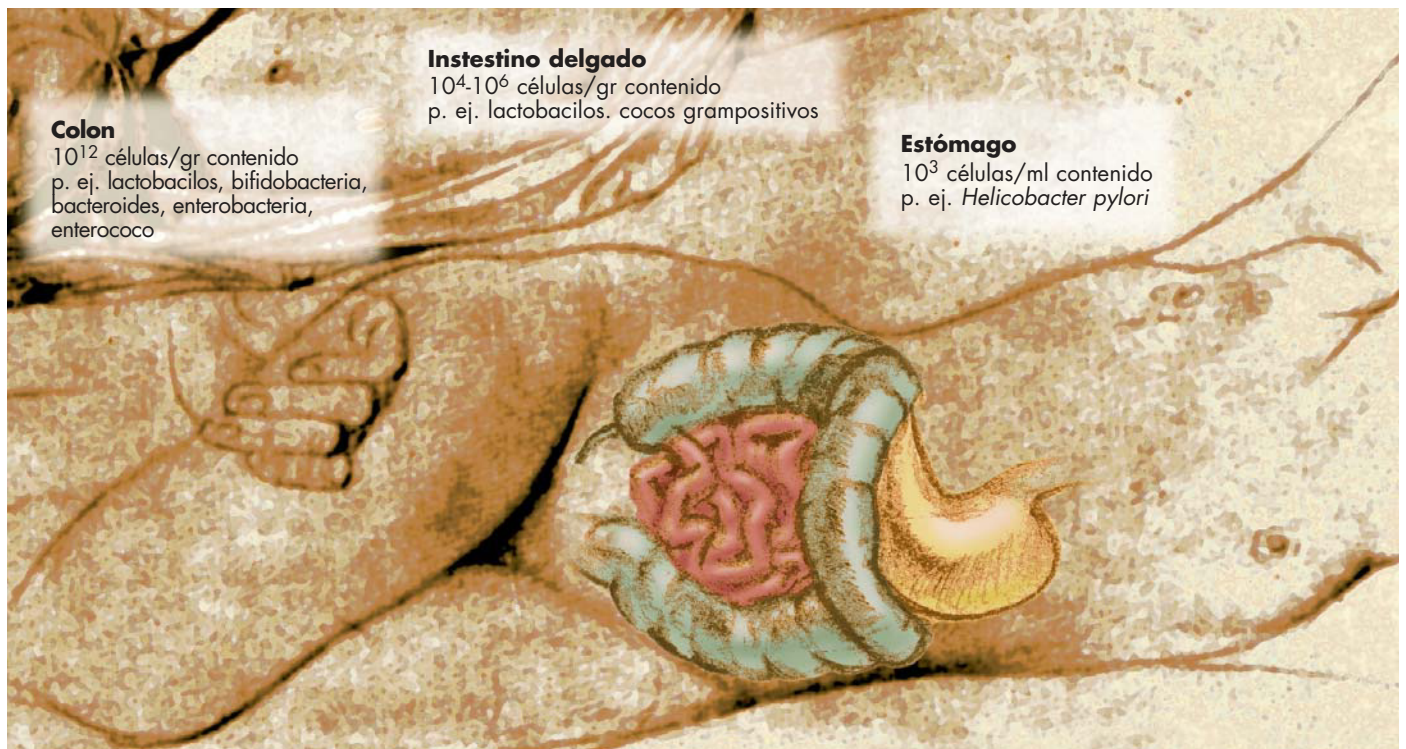


Figura 2. Microflora gastrointestinal humana.

Probióticos, prebióticos y EII

Los probióticos son microorganismos vivos que alteran la microflora intestinal y poseen un efecto beneficioso para la salud. Las bacterias que se han utilizado han sido, en general, lactobacilos o bifidobacterias, aunque también se han utilizado otras, como algunas cepas de *Escherichia coli*, enterococo y organismos no bacterianos, como *Saccharomyces boulardii*. Los prebióticos son ingredientes no digeribles de la dieta que promueven de manera selectiva el crecimiento y la actividad de determinadas cepas bacterianas en el colon. En general, se trata de oligosacáridos (fructo-oligosacáridos, como la inulina) y de carbohidratos de bajo peso molecular, como la lactulosa, que promueven el crecimiento de lactobacilos y bifidobacterias. Las inulinas se encuentran de forma natural en algunos alimentos, como en el ajo, la cebolla, las alcachofas y los cereales, y también se producen de forma comercial para su uso en la industria alimentaria.

Los datos de los modelos experimentales de colitis espontánea sugieren que existen bacterias luminales más patogénicas que otras. Se ha demostrado que *Bacteroides* sp. son particularmente patogénicos en muchos modelos experimentales^{23,24}, mientras que los tratamientos probióticos con lactobacilos parecen tener un efecto beneficioso^{25,26}. Los probióticos, asimismo, parecen disminuir la tasa de progresión de inflamación a displasia y cáncer de colon en el animal de experimentación²⁷. Recientemente, además, se ha utilizado una cepa de *Lactococcus lactis* modificado genéticamente para secretar la citocina antiinflamatoria IL-10 activa a la luz intestinal, en dos modelos experimentales de colitis con buenos resultados²⁸.

Los estudios controlados en humanos son escasos. En dos estudios se ha sugerido que una cepa no patogénica de *E. coli* (cepa Nissle 1917; Mutaflor, Ardeypharm GmbH, Herdecke, Alemania) presenta una eficacia similar a la mesalazina en pacientes con colitis ulcerosa^{29,30}. Por otro lado, los resultados obtenidos utilizando un cóctel probiótico (VSL#3; Yovis, Sigma-Tau, Pomezia, Italy) en pacientes con reservoritis fueron espectaculares³¹. Este cóctel contiene 4 cepas de lactobacilos, 3 cepas de bifidobacterias y 1 cepa de *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*. Aunque los resultados de estos estudios —y de otros estudios piloto no controlados³²⁻³⁴— son provocativos, aún es demasiado pronto para recomendar el uso rutinario de probióticos en la práctica clínica. Es importante tener en cuenta que la viabilidad, el tránsito y la supervivencia de muchas de las preparaciones de probióticos disponibles en el mercado, en los llamados “alimentos saludables”, no han sido demostrados.

Los datos sobre la utilización de prebióticos son aún más escasos. La suplementación con inulina o lactulosa ha mostrado ser eficaz en modelos de colitis experimental^{26,35}. Asimismo, la administración de inulina se asoció a una mejoría clínica en pacientes con reservoritis³⁶. Por otro lado, preparados de fibra dietética que contengan cebada germinada pueden ser eficaces en modelos de colitis experimental y en pacientes con colitis ulcerosa^{37,38}. Otro tipo de fibra dietética, las semillas de *Plantago ovata*, parecen poseer una eficacia similar a la mesalazina para mantener la remisión en la colitis ulcerosa en humanos³⁹. La suplementación con estos

dos preparados de fibra dietética comportó un aumento de las concentraciones de butirato en las heces, que se sabe puede favorecer la curación de la mucosa y prevenir el desarrollo de cáncer de colon^{37,39,40}.

Por último, la administración conjunta de probióticos y prebióticos podría tener un efecto sinérgico que también deberá ser estudiado en profundidad⁴¹⁻⁴³.

Aunque todos estos resultados son provocativos y esperanzadores, es pronto para recomendar el uso de estos preparados en la práctica clínica habitual, ya que es necesaria la realización de estudios científicos rigurosos para clarificar el tipo de bacteria o combinaciones de organismos a utilizar, su uso aislado o combinado con prebióticos, la dosis óptima, la relación con la dieta y el tratamiento farmacológico estándar, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento^{2,44-46}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

1. Mayer L. Current concepts of inflammatory bowel disease etiology and pathogenesis. En: Kirsner JB. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; p. 280-96.
2. Dunne C. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: Probiotics and gut disorder. Inflamm Bowel Dis 2001;7:136-45.
3. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Young AN, Hobert M, Karmali V, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IKB-alpha ubiquitination. Science 2000;289:1560-3.
4. French N, Pettersson S. Microbe-host interactions in the alimentary tract: the gateway to understanding inflammatory bowel disease. Gut 2000;47:162-3.
5. Gordon JI, Hooper LV, McNevin MS, Wong M, Bry L. Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT. Am J Physiol 1997;273:G565-G70.
6. Shanahan F. Immunology. Therapeutic manipulation of gut flora. Science 2000;289:1311-2.
7. Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis, and experimental intestinal inflammation. En: Kirsner JB, editor. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; p. 153-78.
8. Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Discovering the cause of inflammatory bowel disease: lessons from animal models. Curr Opin Gastroenterol 2000;16:310-7.
9. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tanq JP, Tauroq JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. Cell 1990;63:1099-12.
10. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10 deficient mice development chronic enterocolitis. Cell 1993;75:263-74.
11. ● Cong Y, Brandwein SL, McCabe RP, Lazenby A, Birkenmeier EH, Sundberg JP, et al. CD4+ T cells reactive to enteric bacterial antigens in spontaneously colitic C3H/HeJBir mice: increased T helper cell type 1 response and ability to transfer disease. J Exp Med 1998;187:855-64.
12. Sutherland L, Singleton L, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. Gut 1991;32:1071-5.
13. Ursing B, Barany AT, Bergelin Y, Ganrot-Norlin K, Hoeses J, Huitfeldt B, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Gastroenterology 1982; 83:550-62.
14. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bounik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1999;94:674-8.
15. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. Lancet 1991;338:771-4.
16. ● D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. Gastroenterology 1998;114:262-7.
17. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2002;122:44-54.

Bibliografía recomendada

Kruis W, Schutz 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.

Este trabajo sugiere la equivalencia entre una preparación oral de *Escherichia coli* no patógena en comparación con mesalazina (1,5 g/día) en el mantenimiento de la remisión de pacientes con colitis ulcerosa. Se incluyó a 103 pacientes que recibieron estos tratamientos durante 12 meses. No existieron diferencias en la tasa de recidiva entre ambos grupos.

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.

Ciento dieciséis pacientes con colitis ulcerosa activa fueron aleatorizados (doble ciego y doble enmascaramiento) para recibir mesalazina (2,4 g/día) o un preparado con *E. coli* no patógena (10×10^{10} bacterias viables/día). Para inducir la remisión los pacientes recibieron corticoesteroides. Se evaluó la tasa de recidiva a los 12 meses. No se hallaron diferencias entre ambos grupos, aunque la tasa fue superior a la esperada (mesalazina: 73%; *E. coli*, 67%).

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.

Cuarenta pacientes con reservoritis crónica en remisión se aleatorizaron para recibir tratamiento de mantenimiento durante 9 meses con placebo o el probiótico VSL#3 (300 billones/g de bacterias viables liofilizadas: 4 cepas de lactobacilos, 3 cepas de bifidobacterias, 1 cepa de *Streptococcus salivarius* subsp. *Thermophilus*). Todos los pacientes que recibieron placebo recidivaron; en contraste, 17 de los 20 pacientes tratados con el probiótico estaban en remisión a los 9 meses.

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.

Se describe el uso terapéutico de una bacteria utilizada en la producción de alimentos fermentados (*Lactococcus lactis*) que fue modificada mediante ingeniería genética para secretar en la luz del colon la citocina antiinflamatoria IL-10. Se apreció una reducción significativa de la inflamación intestinal en dos modelos diferentes de colitis experimental.

Shanahan F. Turbo probiotics for IBD. *Gastroenterology* 2001;120:1297-8.

Se trata de un resumen comentado del artículo anterior, donde se realiza una revisión del papel de los probióticos en la EII.

18. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage L, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
19. McGovern DPB, Van Heel DA, Ahmad T, Jewell DP. NOD2 (CARD15), the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut* 2001;49:752-4.
20. Elson CO. Genes, microbes, and T cells. New therapeutic targets in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2002;346:614-6.
21. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-66.
22. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74.
23. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grenther WB, Hamm TE, Balish E, et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest* 1996;98:945-53.
24. Rath HC, Wilson KH, Sartor RB. Differential induction of colitis and gastritis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized by *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1999;67:2969-74.
25. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* prevents colitis in Interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999;116:1107-14.
26. Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001;121:580-91.
27. Collins JK, Murphy L, O'Mahony L, Dunne C, O'Sullivan GC, Shanahan F. A controlled trial of probiotic treatment of IL-10 knockout mice. *Gastroenterology* 1999;116:G2981.
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. Kruis W, Schutz 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.
30. 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.
31. 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.
32. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al. Impact on the fecal flora composition by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.
33. Gusalendi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-4.
34. 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.
35. Videla S, Vilaseca J, García-Lafuente A, Antolin M, Crespo E, Guarner F, et al. Dietary inulin prevents distal colitis induced by dextran sulfate sodium (DSS). *Gastroenterology* 1998;114:A1110.
36. Meijer HP, Welters CFM, Heineman E, Salomons GS, Buller HA, Dekker J, et al. Effect of enteric inulin on the pouch disease activity index and on epithelial gene expression within the ileoanal pouch: a randomized, placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology* 1998;114:A397.
37. Fukuda M, Kanauchi O, Araki A, Andoh A, Mitsuyama K, Takagi K, et al. Probiotic treatment of experimental colitis with germinated barley foodstuff: A comparison with probiotic or antibiotic treatment. *Int J Mol Med* 2002;9:65-70.
38. Mitsuyama K, Saiki T, Kanauchi O, Iwanaga T, Tomiyasu N, Nishiyama T, et al. Treatment of ulcerative colitis with germinated barley foodstuff feeding: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1225-30.
39. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombrana JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Puges A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared to mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:427-33.
40. Fernández-Bañares F, Fluvà L, Hernández JM, Navarro E, Gassull MA. *In vitro* fermentation of different types of dietary fiber in ulcerative colitis: Production of butyrate. *Gastroenterology* 2000;118:A853.
41. Friedman G, George J. Treatment of refractory "pouchitis" with prebiotic and probiotic therapy. *Gastroenterology* 2000;118:A778.
42. Fabia R, Ar'Rajab A, Johansson ML, Willer R, Andersson R, Molin G, et al. The effect of exogenous administration of *Lactobacillus reuteri* R2LC and oat fibre on acid-induced colitis in rat. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:155-62.
43. Mao Y, Nobaek S, Kasravi B, Adawi D, Stenram U, Molin G, et al. The effect of *Lactobacillus strains* and oat fibre on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology* 1996;111:334-44.
44. Shanahan F. Turbo probiotics for IBD. *Gastroenterology* 2001;120:1297-8.
45. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: Immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001;120:622-35.
46. Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: New insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1999;116:1246-9.