

El rol de los prebióticos, probióticos y simbióticos en gastroenterología

Rodrigo Quera P.⁽¹⁾, Eamonn Quigley⁽²⁾, Ana María Madrid S.⁽¹⁾

ROLE OF PREBIOTICS, PROBIOTICS AND SYNBIOTICS IN GASTROENTEROLOGY

The gastrointestinal tract is undoubtedly the most exposed body site to pathogenic microorganisms and dietary antigens. The intestinal epithelium is an important factor of gut mucosal barrier and must discriminate between pathogenic and nonpathogenic bacteria and respond accordingly. The intestinal flora has a conditioning effect on intestinal homeostasis, delivering regulatory signals to the epithelium, the mucosal immune system and to the neuromuscular activity of the gut. Increasing evidence suggests that involvement of commensal flora and its components are essential ingredients in the pathogenesis of various complex, multifactorial and multigenic diseases such as inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, colon cancer, liver disease, allergy, arthritis, and so on. While evidence from experimental animal studies consistently indicates that prebiotics, probiotics and synbiotics exert barrier enhancing, antibacterial, immune modulating and anti-inflammatory effects, which could be benefit in gastrointestinal disorders, their role in man remains to be adequately evaluated. Because not all have similar therapeutics effects, colonization with specific probiotics and synbiotics strains, including bacteria engineered to secrete anti-inflammatory cytokines to restore the commensal microflora and intestinal tolerance could be the next strategies for the treatment of gastrointestinal disorders and other immunological diseases.

Key words: probiotics, prebiotics, synbiotics, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Flora bacteriana normal: Un jugador clave en la homeostasia intestinal

La microflora gastrointestinal en el ser humano es un complejo ecosistema de aproximadamente 300-500 especies bacterianas. En el huésped sano, la flora bacteriana coloniza el tracto alimentario inmediatamente después del nacimiento y luego la composición de la microflora intestinal permanece relativamente constante. La microbiología del íleon terminal presenta un área de transición entre la relati-

vamente escasa población bacteriana del yeyuno y la densa población encontrada en el colon. Inmediatamente próximo a la válvula ileocecal, el recuento de colonias puede ser tan alto como 10⁹ UFC/ml. En el colon la concentración y variedad de la flora bacteriana cambia considerablemente. Concentraciones tan altas como 10¹² UFC/ml pueden ser encontradas, incluyendo principalmente anaerobios tales como *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium* (Tabla 1)¹.

⁽¹⁾ Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁽²⁾ Alimentary Pharmabiotic Centre, Department of Medicine, Cork University Hospital, Ireland.

Recibido y aceptado: 21 febrero 2005

Tabla 1. Flora bacteriana colónica

Anaerobios
<i>Bacteroides</i>
<i>Bifidobacterium</i>
<i>Clostridium</i>
<i>Eubacterium</i>
<i>Lactobacillus</i>
<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Peptococcus</i>
<i>Porphyromonas</i>
<i>Ruminococcus</i>
Anaerobios facultativos (aerobios)
<i>Enterococcus</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Enterobacteriaceae</i> (otros que <i>Escherichia coli</i>)
<i>Staphylococcus</i>

El delicado balance entre el huésped y el medio ambiente es fundamental para mantener la homeostasis. El epitelio intestinal es expuesto diariamente a los antígenos de la microflora, bacteriana induciendo un estado de inflamación controlada. Esta respuesta fisiológica genera la inducción de tolerancia del sistema inmune y de la secreción de inmunoglobulina A. Las señales intercelulares son fundamentales para la mantención de la integridad y función de la barrera epitelial; en este dinámico proceso el epitelio responde a señales desde el lumen y del tejido linfático asociado al intestino. Enterocitos, células epiteliales especializadas (células M), células presentadoras de antígeno (células dendríticas) y células de Paneth juegan un importante papel en la relación entre huésped y medio ambiente luminal².

El sobrecrecimiento bacteriano puede alterar la función digestiva y la función inmunológica a nivel intestinal. Estudios en animales y en seres humanos han sugerido que la causa más probable de inducción de daño intestinal es la flora bacteriana³. El interés en el uso de agentes microbianos para mantener las condiciones fisiológicas, prevenir y tratar enfermedades ha sido explorada en la última década.

Estudios han tratado de evaluar el posible beneficio de prebióticos, probióticos y simbióticos, los cuales son conocidos por sus efectos en la modulación de la respuesta humoral y celular. Sin embargo, hasta ahora sólo unos pocos prebióticos y probióticos han mostrado ser eficaces en estudios controlados- randomizados. En este artículo, deseamos mostrar la evidencia actual sobre los efectos terapéuticos de estas nuevas estrategias en las enfermedades gastrointestinales.

Prebióticos y Simbióticos

Los prebióticos son definidos como alimentos no-digeribles, pero sí fermentables, que afectan al huésped por estimulación selectiva del crecimiento y actividad de una especie de bacterias o un número limitado de ellas en el colon. Comparados con probióticos, que introducen bacterias exógenas hacia el lumen, los prebióticos estimulan el crecimiento preferencial de un número limitado de bacterias, especialmente, aunque no exclusivamente, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*⁴. El éxito dependerá de la concentración inicial de la especie probiótica indígena y del pH intraluminal. Los oligosacáridos de la leche materna son considerados el prototipo de los prebióticos, ya que estimulan el crecimiento preferencial de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el colon de neonatos alimentados exclusivamente con leche materna⁵.

De todos los prebióticos disponibles, los únicos que poseen estudios para ser clasificados como ingredientes alimenticios funcionales son los fructans-tipo inulina (los cuales son unidos por enlaces β para limitar su digestión por las enzimas intestinales), y las fructooligosacaridas (Tabla 2)⁶. Ambos probióticos se encuentran presentes en el trigo, vegetales y frutas (cebolla, achicoria, ajo, puerros, alcachofas y plátanos). Debido a su estructura, ellos son fermentados en el colon por bacterias endógenas hacia sustratos metabólicos y energéticos. Algunos autores han sugerido una dosis de 4-20 g/día⁷, pero aun no existe una dosis recomendada. Dado su potencial osmótico y excesiva fermentación algunos efectos adversos son la fla-

Tabla 2. Prebióticos oligosacaridasas

Fructo-oligosacaridasas
Galacto-oligosacaridasas
Gentio-oligosacaridasas
Inulin
Isomalto-oligosacaridasas
Lactosa
Lactulosa
Lactosucrosa
Soybean oligosacaridasas
Xilo-oligosacaridasas

tulencia, meteorismo, dolor o malestar abdominal, y diarrea⁷.

La mayoría de los resultados de los prebióticos provienen de estudios experimentales o experiencias con un número reducido de pacientes, por lo que sus conclusiones requieren ser validadas por estudios randomizados y prospectivos. Trabajos en ratas han sugerido que la asociación de prebióticos como inulina y fructooligosacáridas, pueden reducir significativamente la severidad de la inflamación a nivel colónico⁸. El mecanismo de acción podría envolver la estimulación del crecimiento de bacterias probióticas (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*), inhibición de la actividad del factor- $\kappa\alpha$, y efectos sobre la restitución epitelial⁹. Dado que los fructooligosacáridos estimulan de manera más efectiva el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y la inulina induce mayores niveles de butirato, es probable que la combinación de prebióticos (análogo a los probióticos), pueda tener un efecto aditivo dado los diferentes mecanismos de acción¹⁰.

Aunque pequeños estudios han descrito un efecto positivo de los prebióticos en pacientes con colitis ulcerosa, aún no existen trabajos disponibles sobre su efecto en la enfermedad de Crohn. En estudios no randomizados, prebióticos como la cebada germinada y el psyllium lograron una significativa mejoría clínica y endoscópica en pacientes con colitis ulcerosa¹¹. Por otra parte, se ha mostrado que oligosacaridasas son efectivas en inhibir el crecimiento del *Clostridium difficile*, y que la

inulina puede reducir la duración de la diarrea¹². Sin embargo, otros autores no han podido demostrar que suplementos con oligofruktosa disminuyan los episodios de diarrea¹³.

Estudios experimentales han sugerido que los prebióticos podrían disminuir el riesgo de cáncer de colon e incluso podrían alterar su evolución¹⁴, aunque su mecanismo de acción aún no se ha establecido, ellos probablemente envuelven cambios en el número y actividad de la flora bacteriana intestinal, la detoxificación de genotoxinas intestinales y la estimulación de la respuesta intestinal. Fructooligosacáridas y xylooligosacaridasas pueden reducir de manera significativa el número de focos crípticos aberrantes en el colon de ratas tratadas con 1, 2 dimetilhidrazina¹⁴. Sin embargo, a pesar de estos resultados, no existen hasta la fecha estudios en humanos sobre la prevención de cáncer de colon y prebióticos.

Un área muy promisoría en el desarrollo de estos ingredientes alimenticios son los simbióticos, los cuales pueden ser definidos como la combinación de probióticos y prebióticos. Además de aumentar la sobrevivencia y actividad de los prebióticos, esta combinación permite estimular el desarrollo de cierto tipo de bacterias presentes en la flora bacteriana comensal como son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Gmeiner y cols han sugerido que la preparación simbiótica de *L. acidophilus* y fructooligosacáridas resulta en un mayor nivel de *Lactobacillus*¹⁵. Aunque la combinación de *Bifidobacterium* y oligofruktosa disminuyó el número de criptas aberrantes en un modelo de ratas tratadas con un carcinógeno, ninguno de ellos en forma independiente pudo reducir de manera significativa estas criptas, sugiriendo que es la combinación la que podría disminuir el riesgo de cáncer colorectal¹⁶. Recientemente un estudio experimental confirmó que los simbióticos parecen tener un efecto en contra de estadios iniciales de cáncer colorectal. *Lactobacillus plantarum* asociado con los prebióticos inulina, fructooligosacáridas, raftilina, y raftilosa fueron los más efectivos en aumentar la resistencia celular a la genotoxicidad del agua fecal¹⁷.

En un estudio prospectivo-randomizado, Anderson y cols mostraron que en pacientes

con indicación de cirugía electiva, el uso de simbiótico no tenía ningún impacto significativo sobre la colonización gástrica, translocación bacteriana, respuesta inflamatoria sistémica y morbilidad séptica¹⁸. Sin embargo, en pacientes con pancreatitis aguda severa, el uso de *L. plantarum* vivos asociados con prebióticos, disminuyó el número de infecciones y abscesos comparado con el grupo tratado con probióticos muertos¹⁹. Finalmente, un interesante estudio sugirió que el uso de simbióticos puede disminuir el grado de encefalopatía y con esto, mejorar la severidad del daño hepático según la clasificación de Child-Pugh, en aproximadamente el 50% de los pacientes²⁰. Aunque este estudio confirma el concepto que bacterias derivadas del intestino y sus productos pueden dañar el hígado y causar compromiso sistémico, aún son necesarios estudios controlados-randomizados para poder establecer este efecto en pacientes con cirrosis hepática y sus complicaciones.

Probióticos

Los probióticos son definidos como organismos que cuando son ingeridos en cantidades adecuadas ejercen un beneficio sobre el huésped (Tabla 3). Recientemente se ha mostrado que a través de la ingeniería es posible no sólo aumentar el efecto de cepas ya existentes, sino que también crear probióticos completamente nuevos²¹. Aunque los probióticos han sido propuestos en enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplasias y alergias, la cepa probiótica ideal para estas indicaciones aún no ha sido definida. Estudios han incluso demostrado que la combinación de probióticos puede tener efectos antagónicos en determinadas situaciones²². Además, guías sobre el uso de probióticos no han sido claras en definir cual es la mejor cepa, dosis, modo de administración y métodos para monitorizar su eficacia²². De manera sorprendente, un estudio doble ciego randomizado mostró que ninguno de las 10 preparaciones de probióticos contenía las especificaciones microbiológicas contenidas en la etiqueta. Además, aunque 8 preparaciones contenían cepas viables, sólo un 10% se en-

contraba en el rango especificado por los fabricantes²³. Estudios experimentales han sugerido que la ruta oral podría no ser esencial para los efectos antiinflamatorios de los probióticos y que la respuesta no sería enfermedad específica. La severidad de la artritis y de la inflamación colónica disminuía considerablemente después de la inyección subcutánea de *Lactobacillus salivarius* 118²⁴.

Estudios experimentales en modelos de mucosa intestinal de ratas han sugerido que los mecanismos de acción de los probióticos se podrían deber a la capacidad de interferir con la adhesión e invasión de la flora bacteriana patógena, producción de bacteriocinas, inhibición de la translocación bacteriana y aumento de la función de la barrera epitelial a través de un aumento de la fosforilación de la actina y oclusión de los tight junction²⁵. Además, se ha

Tabla 3. Microorganismos usados como agentes probióticos

Especies de <i>Lactobacillus</i>
<i>L. acidophilus</i>
<i>L. bulgaricus</i>
<i>L. casei (rhamnosus)</i>
<i>L. johnsonii</i>
<i>L. lactis</i>
<i>L. plantarum</i>
<i>L. reuteri</i>
Especies de <i>Bifidobacterium</i>
<i>B. adolescentis</i>
<i>B. bifidum</i>
<i>B. breve</i>
<i>B. infantis</i>
<i>B. lactis</i>
<i>B. longum</i>
Otras especies
<i>Bacillus cereus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Streptococcus thermophilus</i>

demostrado experimentalmente que los probióticos poseen la capacidad de modular la superficie de las células dendríticas y con esto la liberación de citokinas, lo que podría contribuir en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales²⁶.

Helicobacter pylori

Debido a la necesidad de alternativas complementarias al tratamiento antibiótico, se ha evaluado el papel de los probióticos en el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*. Estudios han sugerido que *Lactobacillus reiteri* podría prevenir la infección por *H. pylori* en los estadios iniciales de colonización, al inhibir la adhesión de la bacteria con los receptores glicolípidos de las células epiteliales gástricas²⁷. Recientemente, estudios nacionales han confirmado que la ingestión de probióticos puede modular la colonización del *H. pylori*^{28,29}. Un importante hallazgo fue determinar que las alteraciones histológicas en individuos asintomáticos, particularmente en el antro, pueden disminuir cuando son tratados con *Lactobacillus johnsonii* La1, aunque el porcentaje de erradicación puede ser similar al grupo control³⁰. Sin embargo, los resultados son aún conflictivos, probablemente debido a que los niveles disminuidos de ácido láctico impiden la colonización y crecimiento del probiótico en el estómago³¹. Por otra parte, dosis elevadas de antibióticos por 7-14 días puede inducir un cambio en la flora intestinal y conducir a efectos adversos gastrointestinales, ejemplo diarrea post-antibiótico o por *C. difficile*. Sin duda la restauración de la flora bacteriana en pacientes que reciben esta terapia es un punto importante. Estudios han mostrado que el suplemento con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* puede restaurar la depleción de este último en las deposiciones post triple terapia³². Estudios controlados, triple ciego han confirmado el rol de los probióticos sobre los efectos adversos de la terapia de erradicación, sin embargo, este efecto fue independiente del probiótico usado³³. Nuevamente se requieren más estudios controlados-randomizados para poder confirmar la eficacia de los probióticos como estrategia en la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Pancreatitis Aguda

Mantener la función de la barrera de la mucosa intestinal intacta ha sido uno de los objetivos primordiales para prevenir la translocación bacteriana³⁴. Estudios experimentales han mostrado que *L. plantarum* y *Saccharomyces boulardii* podrían reducir la translocación bacteriana intestinal. Además, cepas de *L. plantarum* vivas podrían disminuir el riesgo de infección y abscesos en pacientes con pancreatitis aguda severa comparado con el grupo tratado con cepas inactivadas o muertas³⁵.

Cáncer de colon

Estudios experimentales han mostrado que la flora bacteriana intestinal cumple un papel fundamental en el desarrollo de adenocarcinoma de colon. Estos mismos estudios han sugerido que *Lactobacillus salivarius* 118 podría disminuir la prevalencia de cáncer de colon asociado a colitis³⁶. La viabilidad y dosis de los probióticos serían factores fundamentales en su efecto sobre el cáncer colorectal.

Enfermedad diverticular

Recientemente un estudio demostró que en pacientes con diverticulitis no complicada, *Escherichia coli* no-patogénica puede disminuir de manera significativa los síntomas abdominales y prolongar el período de remisión³⁷. Sin embargo, se requieren estudios randomizados-controlados para establecer la eficacia de los probióticos en pacientes con esta patología.

Diarrea post radioterapia

Estudios experimentales han demostrado que el tratamiento con *L. plantarum* 299v aumenta la concentración de colágeno y disminuye la actividad de mieloperoxidasa comparada con el grupo sin tratamiento³⁸.

Una preparación con 8 cepas diferentes de probióticos (VSL#3) puede prevenir la diarrea inducida por radiación³⁹.

Diarrea

Estudios han sugerido que los probióticos pueden ser efectivos en niños con diarrea aguda, incluyendo aquellos con diarrea por Rota-

virus. Un metaanálisis de 23 estudios ha confirmado que los probióticos parecen ser útiles como estrategia asociada a la hidratación en pacientes, adultos y niños, con diarrea infecciosa⁴⁰. Además, dos metaanálisis han sugerido que los probióticos pueden ser efectivos en prevenir la diarrea asociada a antibióticos^{41,42}.

En un estudio doble ciego-controlado, la incidencia de diarrea en pacientes tratados con ampicilina, cloxacilina y *Lactobacillus* fue 0% comparado con un 13,3% en el grupo control⁴³. En un trabajo randomizado, *S. boulardii* previno las recurrencias de diarreas por *C. difficile*, sin embargo, no fue efectiva durante el tratamiento del primer episodio⁴⁴. El mecanismo de acción del *Saccharomyces* puede ser explicado en parte, por el efecto proteolítico de una proteasa sobre toxinas A y B; otros autores han confirmado que sería el efecto de la neutralización de las toxinas y no la prevención de la colonización lo que disminuiría la incidencia de infección por *C. difficile*⁴⁵. En una nueva estrategia experimental, Sambol y cols han mostrado que cepas de *C. difficile* no toxigénica pueden prevenir episodios de diarrea asociada a *C. difficile* toxigénica en 87 a 94%⁴⁶.

Síndrome intestino irritable

Aunque estudios han sugerido que los probióticos podrían ser efectivos en pacientes con síndrome intestino irritable, otros no han podido confirmar su efectividad. En un estudio doble ciego, *L. plantarum* 299v disminuye significativamente el meteorismo y el dolor abdominal comparado con placebo; y el grupo tratado tuvo incluso una mejor evolución un año después del tratamiento⁴⁷. En otro trabajo randomizado controlado, *L. plantarum* LP01 y *Bifidobacterium* disminuyeron en forma significativa la severidad de los síntomas de pacientes con síndrome intestino irritable⁴⁸. Sin embargo, Kim y cols mostraron que el uso de VSL#3 no tuvo ningún efecto en el tiempo de tránsito intestinal y en la evaluación de la función intestinal, comparado con el grupo control. Pese a esto, la sensación de meteorismo resultó disminuida en los pacientes tratados con probióticos⁴⁹.

Enfermedad inflamatoria

La racionalidad del uso de los probióticos en las enfermedades inflamatorias intestinales y sus complicaciones, tales como la pouchitis y recurrencia post operatoria en pacientes con enfermedad de Crohn, esta basada en el papel que cumple la flora bacteriana intestinal en esta patología. Aunque modelos experimentales de colitis nos han dado la oportunidad de mejorar nuestros conocimientos sobre el rol de los probióticos en las enfermedades inflamatorias intestinales, es totalmente claro que no todos los modelos experimentales responden a los mismos probióticos. Estudios han demostrado que los efectos antiinflamatorios de los probióticos se extienden más allá de la capacidad de competir con la flora intestinal patógena. El probiótico VSL#3 se asocia a una normalización de la función de la barrera epitelial, en conjunto con una reducción de la actividad de la matriz metaloproteínasa y en la secreción de FNT α e IFN γ ⁵⁰. En un modelo de colitis experimental, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* fueron efectivos en disminuir el grado de inflamación a nivel cecal y colónico, y los niveles de las citocinas proinflamatorias FNT α , IFN γ e IL-12, mientras los niveles de las citocinas antiinflamatorias (factor crecimiento tumoral), se mantenían sin variación²⁵. Estos efectos antiinflamatorios podrían ser transmitidos sólo a través de DNA bacteriano⁵¹. Estudios experimentales han demostrado las diferencias entre probióticos, aunque *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* mejoraron de manera significativa el índice de colitis y translocación bacteriana, *L. plantarum* DSM 9853, *Bifidobacterium* sp 3B1, y *Bifidobacterium infantis* 15.158 fueron más efectivos⁵².

Colitis ulcerosa

En un estudio controlado, *Escherichia coli* no-patógena fue tan efectiva como mesalazina en inducir y mantener la remisión⁵³. Sin embargo, este efecto positivo no puede ser completamente atribuido al uso de probiótico, ya que todos los pacientes estaban recibiendo un tratamiento estándar, incluyendo esteroides. VSL#3 es efectivo en reducir el grado de inflamación activa en paciente con enfermedad leve-moderada y en prevenir los episodios de

recaída⁵⁴. Un interesante y provocativo estudio mostró que el uso de enemas fecales desde sujetos normales puede revertir cuadros de colitis ulcerosa refractaria⁵⁵.

Se han sugerido que el probiótico VSL#3 puede ser efectivo en pacientes con pouchitis, en un estudio randomizado, controlado y doble ciego, VSL#3 disminuyó de manera significativa las recaídas de pouchitis posterior a la reducción de la remisión con antibióticos⁵⁶. El mismo grupo ha mostrado recientemente que esta asociación de probióticos puede disminuir el riesgo de pouchitis después del pouch ileoanal. Sólo 10% de los pacientes tratados con VSL#3 presentaron un episodio de pouchitis, comparado con 40% en el grupo tratado con placebo; además, el grupo tratado tuvo una mejor evaluación de la calidad de vida⁵⁷. VSL#3 podría ser efectivo en casos de pouchitis refractarias o recurrentes; el período de remisión fue mantenido en 85% en el grupo tratado, comparado con 6% en pacientes con placebo⁵⁸. Otros probióticos también han mostrado ser efectivos en disminuir el índice de actividad de la pouchitis.

Enfermedad de Crohn

Los resultados obtenidos en pacientes con enfermedad de Crohn han sido hasta ahora, conflictivos y poco claros, dado el número pequeño de casos incluidos, diferencias en el grado de actividad y en el área comprometida. *S. boulardii* asociado con mesalazina (2 g/día) fue más efectivo que mesalazina sola en disminuir las recaídas⁵⁹. Guandalini y cols mostraron que *Lactobacillus* GC permitió suspender el tratamiento esteroide en 3 de 4 niños con enfermedad de Crohn⁶⁰.

Como la exposición de la mucosa del íleon terminal al contenido intestinal activa rápidamente la respuesta inmune, con reclutamiento de células inflamatorias y diferenciación de células mononucleares hacia macrófagos activos y células epiteloides, estudios han sugerido que los probióticos podrían tener un efecto positivo en la recurrencia postoperatoria en pacientes con enfermedad de Crohn⁶¹. Sin embargo, nuevamente otros han mostrado que la administración de *Lactobacillus* GC por un año, no tiene ningún efecto significativo sobre

la recurrencia clínica comparado con un grupo control⁶².

Colitis aguda secundario a antiinflamatorios

Aunque estudios experimentales han mostrado que *Lactobacillus* LB podría tener un efecto protector sobre el daño por ácido acetil-salicílico⁶³, estudios nacionales no han podido confirmar estos resultados. Gotteland y cols mostraron que la ingesta de *Lactobacillus* GG sólo tuvo un efecto protector sobre la integridad de la mucosa gástrica después de la ingesta de indometacina⁶⁴. Se requieren más estudios controlados-randomizados para confirmar el efecto de los probióticos sobre la colitis secundaria a aspirina® y/o antiinflamatorios no esteroideos.

Sobrecrecimiento bacteriano y translocación bacteriana

La mayor parte de la evidencia sobre el beneficio de los probióticos proviene de estudios experimentales de translocación. En un modelo de daño hepático agudo, *L. plantarum* administrado sólo o asociado con arginina, disminuyó el número total de bacterias translocadas hacia nodos linfáticos mesentéricos, sistema portal, e hígado⁶⁵. En modelos experimentales de síndrome intestino corto, *Bifidobacterium lactis* disminuyó la frecuencia de translocación, mientras *S. boulardii* no tuvo efecto en la presencia de sobrecrecimiento o translocación bacteriana^{66,67}. *L. plantarum* 299v podría prevenir o retrasar la recurrencia de síntomas posterior al término del tratamiento antibiótico en niños con síndrome intestino corto y sobrecrecimiento bacteriano⁶⁸.

Los probióticos podrían además tener un efecto en las complicaciones relacionadas con el sobrecrecimiento y la translocación bacteriana. La asociación de probiótico y kanamicina resultó efectiva en la encefalopatía recurrente debido a D-acidosis láctica⁶⁹. Además, modelos murinos han permitido sugerir que los probióticos podrían ser efectivos en el hígado graso no-alcohólico⁷⁰.

¿Podrían los probióticos tener algún papel en la prevención de sepsis relacionada con la cirugía o incluso en el trasplante intestinal?. No existen hasta ahora estudios que permitan

responder esta pregunta de una manera directa. Estudios han demostrado que los probióticos pueden aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, los cuales estimulan la proliferación epitelial de la mucosa colónica⁷¹. Además, los probióticos podrían disminuir la atrofia de la mucosa intestinal secundaria al ayuno prolongado, lo que permitiría bajar el riesgo de translocación bacteriana en pacientes desnutridos⁷².

Misceláneos

La evidencia actual permite sugerir que los probióticos podrían tener algún efecto beneficioso en otras áreas, como cuadros de alergia (eczema atópico, rinitis alérgica), urológicos, respiratorios, reumatológicos (artritis reactiva), etc.

Efectos adversos

Los probióticos son generalmente bien tolerados y la frecuencia de efectos adversos ha sido descrita entre 0,05-0,4%⁷⁰. Eventos adversos como endocarditis, fungemia, bacteremia, diarrea son extremadamente raros^{73,74}. Si la viabilidad de los probióticos no fuese esencial, como ha sido sugerido por algunos estudios⁵⁰, bacterias no-viables irradiadas o incluso productos bacterianos podrían ser alternativas atractivas en pacientes inmunocomprometidos, si se llega a demostrar realmente que la administración de probióticos viables es un riesgo en este grupo de pacientes.

Resumen

El tracto gastrointestinal es indudablemente el área más expuesta a microorganismos y antígenos dietarios. El epitelio intestinal es un importante componente de la barrera de la mucosa intestinal, el cual debe discriminar adecuadamente entre bacterias patogénicas y no-patogénicas. La flora bacteriana intestinal tiene un efecto condicionador sobre la homeostasis del intestino, entregando señales que regulan el epitelio, el sistema inmune de la mucosa y la actividad neuromuscular del intestino. Estudios han demostrado que la flora bacteriana comensal y sus componentes, son factores importantes en la patogénesis de varias enfermedades

gastrointestinales, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome intestino irritable, cáncer de colon, enfermedad hepática crónica. Aunque estudios experimentales han demostrado que prebióticos, probióticos y simbióticos ejercen efectos antibacterianos, modulación inmune y anti-inflamatorios, lo cual puede ser beneficioso en algunas enfermedades gastrointestinales, su real papel en el ser humano aún debe ser evaluado. Porque no todos poseen el mismo efecto terapéutico, colonización con específicos probióticos y simbióticos (incluyendo la ingeniería bacteriana para secretar citocinas anti-inflamatorias y restaurar la flora comensal y la tolerancia intestinal) podría ser la próxima estrategia para el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales y otras enfermedades inmunológicas.

Palabras claves: probióticos, prebióticos, simbióticos, enfermedades inflamatorias intestinales, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Bibliografía

- 1.- Simon G, Gorbach S. The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (Suppl 9) S147-62.
- 2.- Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 915-31.
- 3.- Sartor R. Enteric microflora in IBD: pathogens or commensals? *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3: 23-35.
- 4.- Van Loo J. Probiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (Suppl 6): S70-5.
- 5.- Gnoth M, Kunz C, Kinne-Saffran E, Rudloff S. Human milk oligosaccharides are minimally digested *in vitro*. *J Nutr* 2000; 130: 3014-20.
- 6.- Roberfroid M. Prebiotics and probiotics: are they functional food? *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl 6): S1682-7.
- 7.- Tuohy K, Probert H, Smejkal C, Gibson G. Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug Discov Today* 2003; 8: 692-700.
- 8.- Hoentjen F, Zhang X, Tannock G, Dieleman L. The prebiotic combination inulin, and oligofructose prevent colitis in HLA-B27 transgenic rats. *Gastroenterology* 2004; 126: A421.
- 9.- Kanauchi O, Serizawa I, Araki Y, et al. Germinated barley foodstuff, a prebiotic product, ameliorates inflammation of colitis through modulation of the enteric environment. *J Gastroenterol* 2003; 38: 134-41.
- 10.- Cherbut C, Michel C, Lecannu G. The probiotic characteristics of fructooligosaccharides are necessary

- for reduction of TNBS-induced colitis in rats. *J Nutr* 2003; 133: 21-7.
- 11.- Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, Fujiyama Y. A new prebiotic from germinated barley for nutraceutical treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 818-24.
 - 12.- Hopkins M, Macfarlane G. Nondigestible oligosaccharides enhance bacterial colonization resistance against *Clostridium difficile* *in vitro*. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 1920-7.
 - 13.- Saavedra J, Tschernia A, Moore N, et al. Gastrointestinal function in infants consuming a weaning food supplemented with oligofructose, a prebiotic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 513.
 - 14.- Hsu C, Liao J, Chung Y, Hsieh C, Chan Y. Xylooligosaccharides and fructooligosaccharides affect the intestinal microbiota and precancerous colonic lesion development in rats. *J Nutr* 2004; 134: 1523-8.
 - 15.- Gmeiner M, Kneifel W, Kulbe K, et al. Influence of a synbiotic mixture consisting of *Lactobacillus acidophilus* 74-2 and a fructooligosaccharide preparation on the microbial ecology sustained in a simulation of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME reactor). *Appl Microbiol Biotechnol* 2000; 53: 219-23.
 - 16.- Gallaher D, Khil J. The effect of synbiotics on colon carcinogenesis in rats. *J Nutr* 1999; 129 (Suppl 7): S1483-7.
 - 17.- Burns A, Rowland I. Antigenotoxicity of probiotics and prebiotics on faecal water-induced DNA damage in human colon adenocarcinoma cells. *Mutat Res* 2004; 551: 233-43.
 - 18.- Anderson A, McNaught C, Jain P, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut* 2004; 53: 241-5.
 - 19.- Kecskes G, Belagyi T, Olah A. Early jejunal nutrition with combined pre and probiotics in acute pancreatitis prospective, randomized, double-blind investigations. *Magy Seb* 2003; 56: 3-8.
 - 20.- Liu Q, Duan Z, Ha D, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-9.
 - 21.- Steidler L, Neiryck S, Huyghebaeter N, et al. Biological containment of genetically modified *Lactococcus lactis* for intestinal delivery of human interleukin 10. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 785-9.
 - 22.- Shanahan F. Probiotics: a perspective on problems and pitfalls. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (Suppl 237): 34-6.
 - 23.- Huff B. Caveat emptor. "Probiotics" might not be what they seem. *Can Fam Physician* 2004; 50: 583-7.
 - 24.- Sheil B, McCarthy J, O'Mahony L, et al. Is the mucosal route of administration essential for probiotic function?. Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis. *Gut* 2004; 53: 694-700.
 - 25.- McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, et al. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine. *Gut* 2003; 52: 975-80.
 - 26.- Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect Immun* 2004; 72: 3299-309.
 - 27.- Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 32: 105-10.
 - 28.- Gotteland M, Cruchet S. Suppressive effect of frequent ingestion of *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in asymptomatic volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1317-9.
 - 29.- Cruchet S, Obregon M, Salazar G, Díaz E, Gotteland M. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition* 2003; 19: 716-21.
 - 30.- Pantoflickova D, Cothésy-Theulaz I, Dorta G, et al. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 805-13.
 - 31.- Aiba Y, Suzuki N, Kabir A, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotics in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2097-101.
 - 32.- Sheu B, Wu J, Lo C, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*-and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669-75.
 - 33.- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GC on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 163-9.
 - 34.- Akyol S, Mas M, Comert B, et al. The effect of antibiotic and probiotic combination therapy on secondary pancreatic infections and oxidative stress parameters in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26: 363-7.
 - 35.- Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal M, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-7.
 - 36.- O'Mahony L, Feeney M, O'Halloran S, et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour developmental in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1219-25.
 - 37.- Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 313-5.
 - 38.- Liu Q, Nobaek S, Adawi D, et al. Administration of

- Lactobacillus plantarum* 299v reduces side effects of external radiation on colon anastomotic healing in an experimental model. *Colorectal Dis* 2001; 3: 245-52.
- 39.- Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL#3, a new high-potency probiotics preparation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2150-2.
- 40.- Allen S, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans L. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003048.
- 41.- D'Souza A, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt C. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361-6.
- 42.- Cremonini F, Di Caro S, Nista E, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-7.
- 43.- Ahuja M C, Khamar B. Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli. *J Indian Med Assoc* 2002; 100: 334-5.
- 44.- McFarland L, Surawicz C, Greenberg R, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-8.
- 45.- Plummer S, Weaver M, Harris J, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *Int Microbiol* 2004; 7: 59-62.
- 46.- Sambol S, Merrigan M, Tang J, Johnson S, Gerding D. Colonization for the prevention of *Clostridium difficile* disease in hamsters. *J Infect Dis* 2002; 186: 1781-8.
- 47.- Nobaek S, Johansson M, 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.
- 48.- Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (Suppl 6): S104-6.
- 49.- Kim H J, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895-904.
- 50.- Ulisse S, Gionchetti P, D'Aló S, et al. Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinases in pouchitis: effects of probiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2691-9.
- 51.- Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 520-8.
- 52.- Osman N, Adawi D, Ahrne S, Jeppsson B, Molin G. Modulation of the effect of dextran sulfate sodium-induced acute colitis by the administration of different probiotic strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 32-7.
- 53.- Rembacken B, Snelling A, Hawkey P, Chalmers D, Axon A. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 635-9.
- 54.- Fedorak R, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: A377.
- 55.- Borody T, Warren E, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterology* 2003; 37: 42-7.
- 56.- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
- 57.- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-9.
- 58.- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-14.
- 59.- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni P. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-4.
- 60.- Guandalini S. Use of *Lactobacillus*-GG in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34 (Suppl 2): S63-5.
- 61.- Campieri M, Rizzello F, Venturi A. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalazine. *Gastroenterology* 2000; 118: A781.
- 62.- Prantera C, Scribano M, Falasco G, Andreoni A, Luzzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002; 51: 405-9.
- 63.- Montalto M, Maggiano N, Ricci R, et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion* 2004; 69: 225-8.
- 64.- Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 11-7.
- 65.- Adawi D, Molin G, Jeppsson B. Inhibition of nitric oxide production and the effects of arginine and *Lactobacillus* administration in acute liver injury model. *Ann Surg* 1998; 228: 748-55.
- 66.- García-Urkiá N, Asensio A, Zubillaga Aspiroz I, et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* in the prevention bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. *Cir Pediatr* 2002; 15: 162-5.
- 67.- Zauouche A, Loukil C, De Lagausie P, et al. Effects of oral *Saccharomyces boulardii* on bacterial overgrowth, translocation, and intestinal adaptation

- after small bowel resection in rats. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 160-5.
- 68.- Young R, Vanderhoof J. Probiotic therapy in children with short bowel syndrome and bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1997; 112: A916.
- 69.- Uchida H, Yamamoto H, Kisaki Y, et al. D-lactic acidosis in short bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 634-6.
- 70.- Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-50.
- 71.- Sakata T, Kojima T, Fujieda M, et al. Probiotic preparations dose-dependently increase net production rates of organic acids and decrease that of ammonia by pig cecal bacteria in bath culture. *Dis Dig Sci* 1999, 44: 1485-93.
- 72.- Dock D, Latorraca M, Aguilar-Nascimento J, Gomes-da-Silva M. Probiotics enhance recovery from malnutrition and lessen colonic mucosal atrophy after short-term fasting in rats. *Nutrition* 2004, 20: 473-6.
- 73.- Borriello S, Hammes W, Holzapfel W, et al. Safety of probiotics that contain *Lactobacilli* or *Bifidobacterium*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 775- 80.
- 74.- Riquelme A, Calvo M, Guzmán A, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 41-3.

Correspondencia a:
Rodrigo Quera Pino.
E-mail: rodrigoquera@hotmail.com.
Sección de Gastroenterología Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
Santos Dumont 999 Independencia, Santiago.