



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO.

**TÍTULO: PROBIÓTICOS Y SU
IMPLICACIÓN EN EL SISTEMA INMUNE:
ENFERMEDAD DE CHRON Y COLITIS
ULCEROSA.**

Autores: Elena Guzmán López y Juan Serrano Moreno

D.N.I.: 26503151K y 03922181Z

Tutor: Ana María Cosín Borobio

Convocatoria: Junio

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal, engloba tanto a la enfermedad de Chron, como a la colitis ulcerosa, ambas son enfermedades autoinmunes, que varían en la zona de afectación. Además, poseen manifestaciones comunes como es el caso de las intestinales y extraintestinales.

La estimación del coste directo sanitario asociado a la enfermedad de Chron para un periodo de 3 años fue de 7.722 € por paciente y año. En cambio, los costes directos en España de los pacientes con colitis ulcerosa severa a moderada son de 12.893 € anuales por paciente.

Para que cumplan el concepto de probiótico, debe: ser de origen humano, poseer tolerancia a las condiciones ambientales y han de ser capaces de colonizar el intestino. Tienen una acción directa con el sistema inmune, a través de la competición con bacterias nocivas, contribuye a la mejora de la función intestinal, producción de nutrientes e inmunomodulación.

Este estudio tiene como objetivos la eficacia de los probióticos en enfermedad de Chron y colitis ulcerosa, la determinación de las cepas más empleadas y una comparativa acerca de los fármacos más usados en la enfermedad inflamatoria intestinal y las cepas de prebióticos estudiadas para la enfermedad inflamatoria intestinal.

Cabe destacar, que los probióticos son una clase terapéutica utilizada cada vez más para una variedad de trastornos GI. Parecen alterar la microflora intestinal y pueden ejercer sus efectos por una variedad de mecanismos. La eficacia puede ser debido a una única cepa o cepas múltiples o una combinación de diferentes probióticos. Los probióticos, incluyendo E. coli Nissle 1917, LGG y VSL#3 son tan eficaces como terapia estándar (mesalazina) en la inducción o el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa o enfermedad de Chron. Aunque los avances indican que en un futuro, los probióticos, prebióticos y los simbióticos resultarán útiles en éste tratamiento, cuando se añade a la terapia estándar, los probióticos no proporcionan beneficio adicional en comparación con el tratamiento estándar solo.

Además, en lo que respecta a la eficacia de los simbióticos, aún no son muchos los estudios que han examinado los efectos sobre el sistema inmunitario de la mucosa intestinal. Una ventaja adicional que supone el uso de los simbióticos es su falta de

patogenicidad incluso en pacientes inmunocomprometidos y su seguridad en niños y adultos.

En cuanto a la metodología utilizada, se ha utilizado una base de datos y fuentes de información tanto libros, como artículos en Internet: Medline, PubMed, Cochrane, SciELO España, Google académico y libros y revistas especializados en probióticos, prebióticos y sistema gastrointestinal.

Para una mejora de los resultados en la terapia de estas enfermedades, sería necesario que la investigación fuera encaminada al estudio de E. coli de Nissle y las cepas que forman VSL#3 y junto con alternativas farmacológicas que en un futuro puedan resultar eficaces para el tratamiento de estas enfermedades.

Introducción y Antecedentes

La enfermedad de Chron¹ es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica, que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca al ano, puede evolucionar en brotes de intensidad y duración muy variable, alternando remisiones.

La colitis ulcerosa, por otro lado, es una enfermedad autoinmune, inflamatoria del intestino grueso, de causa desconocida. La principal diferencia es la zona de afectación.

Ambas se denominan Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Con manifestaciones comunes como es el caso de las intestinales y extraintestinales, como inflamación en los ojos, dolor en las articulaciones, placas rojas en la piel, piedras en el riñón o la vesícula.

La predisposición genética, determinados factores ambientales, la flora intestinal y una respuesta inmune anómala a ésta son los elementos que, combinados en un determinado paciente, provocan la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, aún no se conoce bien cómo se produce esta interacción. Por lo que son enfermedades complejas, poligénicas y de penetrancia variable.

En cuanto a la incidencia de la colitis ulcerosa es de 10,4/100000 habitantes sobre todo entre los 15-30 y 50-70 años. Con mayor afectación en hombres. En cambio, respecto a la enfermedad de Chron encontramos 5,6/100000 habitantes con el pico de incidencia entre 15 y 30 años igualmente, pero con mayor afectación en mujeres.

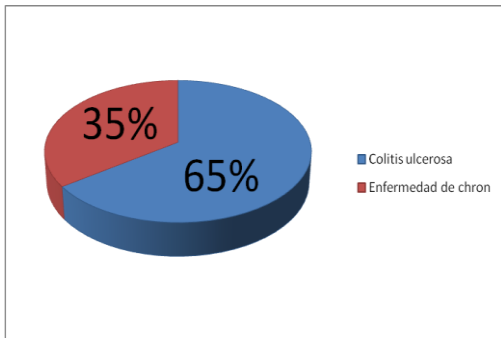


Figura 1. Incidencia de enfermedad de Chron y Colitis Ulcerosa

Se estima que la prevalencia de la Enfermedad de Crohn es de 150 por 100 000 habitantes, mientras que la de la colitis ulcerosa es de 250 por 100 000 habitantes.

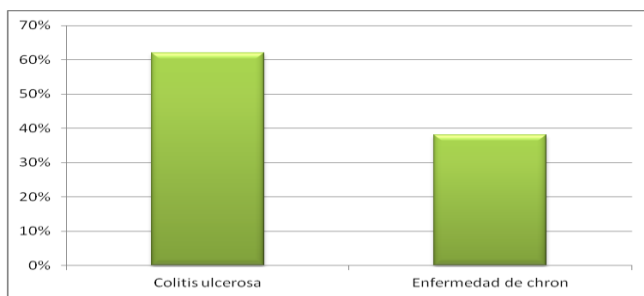


Figura 2. Prevalencia de de enfermedad de Chron y Colitis Ulcerosa

Se calcula que a estimación del coste directo sanitario asociado a la enfermedad de Chron para un periodo de 3 años fue de 23.168 € por paciente (7.722 € por paciente y año). En cambio, los costes directos en España de los pacientes con colitis ulcerosa severa a moderada son de 12.893 € anuales por paciente.

Por otro lado, se observó que cerca de la mitad del gasto anual por prestaciones médicas se producía por atención en internación (incluyendo prácticas médicas y quirúrgicas), incluso teniendo en cuenta que la proporción de pacientes en estado grave es baja. También, se demostró que el 49% del gasto secundario en salud se produjo entre los casos de mayor gravedad, los cuales representan el 14% del total de pacientes. Estos últimos son los que habitualmente requieren internación.

El impacto económico es aún mayor al considerar los costos generados a partir de la aplicación rutinaria de los fármacos biológicos.²

Para introducir el concepto de probiótico, en primer lugar es necesario nombrar que en la última década del siglo XX comenzaron a desarrollarse nuevos conceptos en nutrición, como fruto de los nuevos estilos de vida en la sociedad desarrollada y la preocupación por una elevada calidad de vida, lo que promovió a la aparición del término alimento funcional, definido como aquel producto, alimento modificado o ingrediente alimentario, que puede proveer beneficios a la salud superiores a los ofrecidos por los alimentos tradicionales. Los cuales contribuyen al mantenimiento del estado de salud y en la reducción del riesgo de padecer una enfermedad.³

Y en cuanto al concepto de probióticos, quedan definidos como microorganismos que promueven la salud de quienes los ingieren⁴, y para que puedan considerarse como tales es necesario que cumplan una serie de características, entre las que se incluyen:

- ✓ Ser de origen humano, ya que, en teoría, estas cepas aisladas van a presentar una mayor facilidad para colonizar el intestino humano y probablemente no sean patógenas, quedando definidas con el acrónimo inglés “GRAS” (“generally recognized as safe”). No obstante, también se han utilizado probióticos de origen no humano, como *Saccharomyces cerevisiae*, demostrándose su seguridad tras el consumo regular por el hombre.
- ✓ Deben poseer tolerancia a las condiciones ambientales del tracto gastrointestinal, ya que si los microorganismos probióticos han de llegar viables al intestino, es preciso que resistan el pH gástrico, las enzimas digestivas y la acción detergente e inhibidora de las sales biliares.
- ✓ Han de ser capaces de colonizar el intestino, con un tiempo corto de replicación, y de adherirse a la mucosa intestinal para que tenga lugar la modulación de la respuesta inmune, así como la exclusión de microorganismos patógenos, si bien en esto último puede deberse también a su capacidad de producir compuestos antimicrobianos.⁵

Entre los microorganismos utilizados como probióticos, las bacterias lácticas y las bifidobacterias ocupan el lugar más destacado, pero también se utilizan con este fin bacterias que pertenecen a otro géneros, como *Escherichia coli* y *Bacillus cereus*, así como levaduras, principalmente *Saccharomyces cerevisiae*. Dentro de las bacterias lácticas se incluyen bacilos o cocos Gram-positivos de los géneros *Lactobacillus*,

Leuconostoc, *Pediococcus*, *Lactoccus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Vagococcus*, *Weissela*, *Oenococcus*, *Atopobium*, *Alloicoccus*, *Aerococcus*, *Tetragenococcus* y *Carnobacterium*, cuya característica común es la de ser productores de ácido láctico como principal producto final de su metabolismo. En cambio, el género *Bifidobacterium* no está relacionado filogenéticamente con las bacterias lácticas, pero comparte con ellas diversas propiedades fisiológicas, bioquímicas y ecológicas.⁶

El concepto de prebiótico, se ha acuñado a partir de dos observaciones:

- 1) Algunas bacterias, como cualquier organismo viviente, tienen requerimientos nutritivos específicos.
- 2) Ciertos hidratos de carbono complejos atraviesan el TGI sin ser atacados por las enzimas digestivas y en el colon son utilizados como substratos por las bacterias residentes.

En 1995, Gibson y Roberfroid definieron un prebiótico como un ingrediente alimentario no digerible que estimula selectivamente el crecimiento de algunas bacterias del colon.

Los prebióticos más que proporcionar bacterias exógenas como los probióticos, se dirigen a favorecer a las bacterias ya presentes en el colon.

Así, el término prebiótico se utiliza para denominar a los productos, principalmente los hidratos de carbono, que fomentan el crecimiento de microorganismos beneficiosos.

En la **tabla I** se presentan posibles agentes prebióticos que cumplan dos criterios:

- 1) Deben escapar de la digestión por las hidrolasas provenientes de las secreciones pancreáticas e intestinales, y por tanto, se dice que son resistentes.
- 2) Son fermentados (selectivamente o no) por las bacterias sacarolíticas de la microflora colónica.⁷

Tabla I
Selección de prebióticos añadidos o presentes en dieta

Clase de compuesto		Efecto	Efecto sobre flora colónica	Efecto sobre SFCA/pH	Duración, dosis del tratamiento	Referencias
<i>Oligosacáridos</i>						
Fructanos	Inulina de la raíz de achicoria	+++	+ Bifidobacteria, Lactobacilli	Si	4-40 g/día,	6, 10-13
	Oligofruktosa, fructano sintético		- Bacteroides, clostridia			1-5 semanas
<i>Galacto-oligosacáridos (GOS)</i>	Trans GOS, natural GOS de leche humana	++(+)	+ Bifidobacteria, Lactobacilli	Si	3-10 g/día	6, 10, 11, 14
Oligosacáridos de glucosa	Dextranos y oligodextranos	++	+ Bifidobacteria, Lactobacilli	Si	—	
	Polidextrosa	++(+)	+ Bifidobacteria, Lactobacilli - Bacteroides	Si	4-12 g/día	6, 17
	Isomalto-oligosacáridos	++(+)	+ Bifidobacteria	Si	13,5 g/día, 2 semanas	10
<i>Xilo-oligosacáridos</i>						
Oligosacáridos de soja	Rafinosa, estaquiosa	++	+ bifidobacteria	Si	—	10
		++(+)	+ Bifidobacteria + Bacteroides/eubacteria (dosis pequeña) - Clostridia	Si	3-10 g/día 3 semanas	10, 11, 18
<i>Otros oligosacáridos</i>						
Otros	Arabinosilanos (grano de trigo, cebada; harina)	+	?	Si (lento)	?	19, 20
Almidón resistente	Tipo 2 y 3; de judías, patatas, plátano, otros	+	+ Bifidobacteria (cerdos)	Si	?	18, 19, 21, 22
		+	?	Si	?	19
β -glucanos	De grano de avena	+	?	Si	?	19
Polímeros de galactomanosa	De goma de guar	++(+)	+ Bifidobacteria, Lactobacilli	Si	7 g/día, 2 semanas	19

Criterio para clasificar los nutrientes como prebióticos: (1) escapan de digestión por hidrolasas; (2) son fermentados por bacterias colónicas, (2a) estimulación selectiva de proliferación bacteriana, (2b) producción de ácidos grasos de cadena corta, disminución del pH del ciego-colon. + cumple criterio 1 y 2a o 2b, demostrado *in vitro*; ++, cumple 1 y 2a y 2b, estudios *in vivo*; +++, cumple todos los criterios, ampliamente demostrado *in vitro* e *in vivo*. Tomado de la cita bibliográfica n.º 11.

Tabla I: Prebióticos presentes en los alimentos.

Y por lo que respecta al término “simbiótico” se refiere a un producto alimenticio que contiene, en forma combinada, probióticos y prebióticos, los cuales pueden actuar en forma sinérgica para modular la microbiota intestinal del consumidor e impactar positivamente sobre su salud.

Para el ser humano, el paradigma del alimento simbiótico es la leche materna. En efecto, el primer alimento que recibimos al nacer contiene tanto bacterias lácticas: lactobacilos y bifidobacterias como oligosacáridos (en concentraciones de 10 a 12 g/L, es decir, mucho más que la leche de vaca que solo contiene trazas de ellos) y nucleótidos que son ambos considerados como factores bifidogénicos.

Por lo tanto las bacterias lácticas por una parte y los oligosacáridos y nucleótidos, por otra, pueden ser considerados respectivamente como probióticos y prebióticos, que juegan un papel importante en el fenómeno de colonización del tubo digestivo del

recién nacido, el cual se traduce en la implantación y mantención de una microbiota intestinal saludable.

Para la elaboración de un simbiótico, también es importante tener en cuenta que el componente prebiótico puede ser incorporado con más facilidad a un gran número de matrices alimenticias mientras que el componente probiótico, por ser un microorganismo vivo, es un factor limitante al uso del simbiótico en dichas matrices.⁸

En el tracto gastrointestinal, los probióticos tienen una serie de funciones importantes, ya que son capaces de modificar la composición de la microflora intestinal de potencialmente dañina a beneficiosa para el hospedador, a través de:

1. Competición con bacterias nocivas por:

- Desplazamiento de su sitio de unión al epitelio, al poseer capacidad patógena, ya que son capaces de prevenir la adherencia, establecimiento, replicación y/o la acción de las bacterias patógenas.
- Inhibición de su crecimiento y/o muerte mediante la producción de compuestos antibacterianos o reducción del pH.

La reducción del pH, se debe a la producción de ácidos orgánicos, principalmente lactato y los ácidos grasos de cadena corta: acetato, propionato y butirato, como consecuencia de su capacidad fermentativa sobre la fibra dietética.

Además, son capaces de estimular la producción de compuestos antibacterianos como pueden ser bacteriocinas o peróxido de hidrógeno.

Sin embargo, el desplazamiento de bacterias nocivas no necesariamente implica actividad bacteriostática o bactericida, sino que puede ser consecuencia de la competición física por unirse al epitelio, consumiendo también los sustratos disponibles para las bacterias patógenas.

2. Mejora de la función de barrera intestinal.

La monocapa epitelial y el revestimiento de moco que recubre la barrera intestinal, junto con las uniones estrechas que mantienen unidos a los enterocitos, forma una barrera física que previene la entrada a la lámina propia de microorganismos potencialmente patógenos y de antígenos lumenales.

Por otro lado, la inmunoglobulina IgA secretada por el intestino, además de bloquear la unión de microorganismos patógenos al epitelio, evitando por tanto su posterior acceso a la lámina propia intestinal, es también capaz de aglutinar bacterias y virus en unos grandes complejos que son atrapados en la barrera de moco y eliminados en las heces.

Se ha postulado que los probióticos podrían facilitar la reversión de esta situación y normalizar la permeabilidad intestinal incrementada, mejorando así la respuesta inflamatoria intestinal. Apoyando esto, se ha descrito que *Lactobacillus casei* y *Clostridium butyricum* promueven la proliferación de las células epiteliales intestinales en rata (hasta un 200% en el colon), mejorando de esta forma la protección del tejido intestinal.

3. Producción de nutrientes importantes para la función intestinal.

Los ácidos grasos de cadena corta, principalmente acetato, propionato y butirato, generados principalmente en el intestino grueso, son los productos finales en la fermentación llevada a cabo por la flora bacteriana comensal de los carbohidratos procedentes de la dieta que no han sido digeridos en el intestino delgado. Son la principal fuente de energía para los colonocitos, regulando su desarrollo y diferenciación, además, tienen efectos tróficos sobre el epitelio intestinal, lo que es de gran importancia para la recuperación de la integridad del epitelio en caso de daño y para la reducción del riesgo de translocación bacteriana, que puede tener lugar en situaciones de alteración de la barrera intestinal.

En concreto, el butirato tiene la capacidad de inducir enzimas (por ejemplo transglutaminasas) que tienen un papel fundamental en la restauración de la mucosa dañada.⁹

4. Inmunomodulación.

El sistema inmunitario intestinal constituye la parte más extensa y compleja del sistema inmunitario, ya que al estar en contacto con el exterior, recibe diariamente una enorme carga antigénica, debiendo distinguir entre potenciales patógenos y antígenos inocuos como son las proteínas de la dieta y las bacterias comensales.

El principal componente del sistema inmunitario intestinal está constituido por el tejido linfoide asociado al intestino (GALT, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*).

Dada su localización intestinal y la posibilidad de interactuar con el epitelio de la mucosa, es evidente que los probióticos actúan tanto sobre la inmunidad intestinal específica como inespecífica, y que este hecho está íntimamente relacionado con sus efectos beneficiosos sobre el hospedador.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que numerosos lactobacilos pueden alertar al sistema inmune intestinal, y secundariamente favorecer el rechazo de microorganismos infecciosos potencialmente lesivos, esto lo pueden realizar mediante la producción de inmunoglobulinas específicas de tipo A, o la activación de células K (“natural killer”).¹⁰

Otros efectos inmunomoduladores de estos probióticos se derivan de su capacidad para incrementar la actividad fagocítica de leucocitos intestinales, promover una mayor proliferación de linfocitos B junto con un aumento en la secreción de inmunoglobulinas (A y G), y estimular la producción de citoquinas como interleuquina (IL)-2, IL-6 o factor de necrosis tumoral (TNF)- α .

Otros probióticos, como *E. coli* no patógeno o *Lactobacillus sakei*, tienen la capacidad de aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 o factor de crecimiento transformante (TGF)- β y al mismo tiempo reducir las de carácter proinflamatorio, por ejemplo TNF- α , IFN- γ o IL-8.

Estas propiedades inmunomoduladoras también se han puesto de manifiesto en estudios llevados a cabo en humanos con patologías intestinales. En concreto, en explantes de la mucosa de íleon procedentes de pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con *L. casei* y con *L. bulgaricus* redujo la liberación de TNF- α y el número de células CD4.¹¹

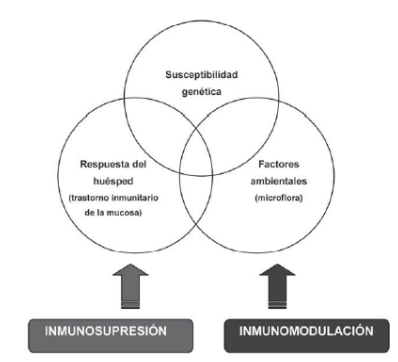


Figura 3. Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal y enfoques terapéuticos.

Objetivos

- Eficacia de los probióticos en Enfermedad de Chron y colitis ulcerosa.
- Determinación de las cepas más empleadas.
- Comparativa con la mesalazina y las cepas de probióticas estudiadas.

Metodología

Se realiza una revisión bibliográfica exploratoria de publicaciones, utilizando como términos de búsqueda: eficacia, aplicaciones y tratamientos farmacológicos, prebióticos y probióticos de la enfermedad de Chron y de la colitis ulcerosa. La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (Medlars Online International Literature), via PubMed.
- Cochrane library plus (Biblioteca Cochrane plus en español).
- SciELO España.
- Google académico.
- Libros y revistas especializadas en probióticos, prebióticos y sistema gastrointestinal.

Como resultado de la búsqueda y tras aplicar un proceso de selección se seleccionaron aquellos artículos que abordaban de forma específica los temas objeto de estudio.

Resultados y discusión

- ✓ La cepa probiótica de E. coli de Nissle puede ser el equivalente a mesalazina en mantener la remisión de la colitis ulcerosa durante al menos un año (**tabla V**). No hay estudios adecuados que permitan asegurar que haya otros preparados prebióticos que sean eficaces en la colitis ulcerosa.¹²
- ✓ Más recientemente, se han publicado ensayos que probaron un producto probiótico llamado VSL#3, que es una combinación de 8 probióticos: Bifidobacterium breve, B. longum, B. infantis, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. bulgaricus, y Streptococcus thermophilus. Ha demostrado eficacia para inducir la remisión en la colitis ulcerosa.¹³
- ✓ Aunque el tratamiento activo con probióticos induce cambios en la respuesta inmune de personas con enfermedad inflamatoria intestinal (caracterizadas por una disminución en el número de monocitos y células dendríticas productoras de

IFN y un aumento de la secreción de IL-10 y TGF β , la mayor parte de los ensayos clínicos realizados no han demostrado un efecto relevante en la evolución clínica de estos pacientes. No obstante, un reciente meta-análisis concluye que el tratamiento con probióticos puede ser efectivo para pacientes con colitis ulcerosa durante el periodo de remisión.¹⁴

- ✓ Se han publicado dos estudios¹⁵ aleatorizados y controlados con *bifidobacterias*, como suplemento nutricional en forma de *leche fermentada con bifidobacterias* (*Bifidobacterium bifidum* YIT 4007, *B. breve* YIT 4065 y *L. acidophilus* YIT 0168) añadido al tratamiento convencional con mesalazina. Aunque ambos estudios incluyen pocos pacientes, las bifidobacterias parecen ejercer un efecto beneficioso a la hora de mantener la remisión de la colitis ulcerosa al menos similar al tratamiento convencional.
- ✓ Un estudio¹⁶ publicado con VSL#3, aunque no controlado, ofrece también interesantes tasas de remisión de hasta 75% en 1 año en pacientes en remisión intolerantes a 5-ASA. Otro estudio¹⁷ compara la eficacia de balsalacida (profármaco de mesalazina) aislada frente a balsalacida asociada a VSL#3 en pacientes con colitis ulcerosa activa, demostrándose sólo un ligero beneficio en cuanto a mayor rapidez de acción. Por último, se ha publicado recientemente un ensayo¹⁸ con *Lactobacillus GG* 18×10^9 CFU/día, solos o en combinación con mesalazina, siendo las tasas de remisión similares con el probiótico sólo, combinado con mesalazina o mesalazina sola, aunque parece que *Lactobacillus GG* sí es efectivo para prolongar el tiempo de remisión ($P < 0,05$).
- ✓ En colitis ulcerosa activa, la administración de la cepa no patógena de *Escherichia coli Nissle 1917*, en un ensayo aleatorizado¹⁹ frente a mesalazina en 116 pacientes, obtuvo una tasa de remisión equivalente en un tiempo similar (**tabla IV**). En 2011, otro estudio piloto²⁰ con *Bifidobacterium longum*, esta vez como simbiótico en asociación con un prebiótico (Synergy 1, inulina-oligofruktosa) también pudo demostrar mejoría significativa en algunos aspectos en sólo un mes. Guslandi y cols. estudiaron el efecto de *Saccharomyces boulardii* en un estudio no controlado²¹ en pacientes no aptos para tratamiento esteroideo con un brote leve a moderado encontrando remisión en 17 de 25 pacientes.

Tabla IV				
<i>Principales estudios con probióticos en inducción de remisión en colitis ulcerosa</i>				
<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Control</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>P</i>
Rembacken y cols., 1999 ²⁷ % Remisión Días hasta remisión (media)	116	Mesalazina 75% 44 días	E coli Nissle 68% 42 días	ns
Kato y cols., 2004 ²⁸ Índice de actividad clínica Respuesta a 3 meses	20	Mesalazina 5,8 33%	Mesalazina + Leche fermentada con bifidobacterias 100 ml/d 3,7 70%	p < 0,01
Furré y cols., 2005 ²⁹ Score actividad en sigmoidoscopia (0-6) Marcadores inflamatorios	18	Placebo -1,3	Bifidobacterium longum + Sinergy 1 + 0,58 ↓ mRNA beta defensinas 2, 3, 4 ↓ TNF-alfa, IL-1 alfa	p = 0,06 p = 0,016 p = 0,018
Guslandi y cols., 2003 ³⁰ Remisión clínica a 4 semanas	25	No controlado	Mesalazina + Saccharomyces boulardii 68%	-
Bibiloni y cols., 2005 ³¹ Remisión/respuesta a 6 semanas	34	No controlado	VSL#3 77%	-

Tabla IV: Principales estudios con probióticos en inducción de la remisión en colitis ulcerosa.

Tabla V				
<i>Principales estudios con probióticos en mantenimiento de remisión en colitis ulcerosa</i>				
<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Control</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>P</i>
Rembacken y cols., 1999 ²⁷ Recaídas a 12 meses Duración media de remisión	116	Mesalazina 73% 206 días	E coli Nissle (200 mg/d) 67% 221 días	ns
Kruis y cols., 1997 ³² Recaídas a 3 meses Duración media de remisión	120	Mesalazina 11,3% 103 días	E coli Nissle (100-200 mg/d) 16% 106 días	ns
Kruis y cols., 2004 ³³ Recaídas a 3 meses	327	Mesalazina 33,9%	E coli Nissle (100-200 mg/d) 36,4%	ns
Ishikawa y cols., 2003 ³⁴ Remisión a 12 meses	21	Mesalazina 10%	Mesalazina + Bifidobacterias (leche fermentada) 70%	p = 0,01
Kato y cols., 2004 ²⁸ Remisión a 3 meses	20	Mesalazina 33%	Mesalazina + Bifidobacterias (leche fermentada) 40%	ns
Venturi y cols., 1999 ³⁵ Remisión a 12 meses	20	No controlado	VSL#3 75%	-
Tursi y cols., 2004 ³⁶ Remisión a 8 semanas Tiempo en obtener remisión	90	Balsalacida 80% 7,5 d	VSL#3 + Balsalacida 77% 4 días	ns p < 0,01
Zocco y cols., 2006 ³⁷ Recaída a 12 meses	187	Mesalazina 20%	Mesalazina + Lactobacillus GG Lactobacillus GG 16% y 15%	ns

Tabla V: Principales estudios con probióticos en mantenimiento y remisión en colitis ulcerosa.

Respecto a los efectos terapéuticos y profilácticos de los probióticos,²² no son usados como un tratamiento habitual de las enfermedades inflamatorias del intestino o de los trastornos de la motilidad del tubo digestivo. Aunque los avances, indican que en un futuro, los probióticos, prebióticos y los simbióticos resultarán útiles en éste tratamiento, en concreto, el uso de la cepa *Shirota* de *Lactobacillus casei* ha llevado a mejorar la enteropatía inflamatoria crónica del ratón y se asocia a una regulación a la baja de la producción de IL-6 e IFN-gamma en la lámina propia de las muestras colónicas.

La investigación biotecnológica y biomédica deberá mostrar paulatinamente el rol biológico de cada cepa lo que permitirá en un futuro utilizarlas con mayor eficacia para la prevención y tratamiento clínico de diversas condiciones patológicas y del mejoramiento de diferentes funciones del organismo.

La investigación actual ²³ indica que el tratamiento convencional combinado con tratamiento probiótico no proporciona ningún beneficio adicional sobre el tratamiento convencional solo en los pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada. Hay pruebas limitadas de que los probióticos puedan reducir la actividad de la enfermedad. Sin embargo no hay suficientes pruebas para recomendar el uso de los probióticos para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, ya que se necesitan ensayos controlados aleatorios más amplios.

Y por lo que respecta a la enfermedad de Chron, no existen pruebas para sugerir que los probióticos sean beneficiosos para el mantenimiento de la remisión.²⁴ Los estudios registraron pocos pacientes, y no presentaron poder estadístico significativo para manifestar las diferencias si existieran, se necesitan ensayos más amplios.

Además, en lo que respecta a la eficacia de los simbióticos, aún no son muchos los estudios que han examinado los efectos sobre el sistema inmunitario de la mucosa intestinal. Estudios recientes indican que los probióticos podrían inhibir la activación del NFκβ en los linfocitos aislados de la lámina propia de las muestras de biopsia intestinal y regular a la baja la secreción de citocinas inflamatorias en los tejidos inflamados de los pacientes con colitis ulcerosa.

Una ventaja adicional que supone el uso de los simbióticos es su falta de patogenicidad incluso en pacientes inmunocomprometidos y su seguridad en niños y adultos. Aunque las cepas usadas para los probióticos se eligen a partir de la flora comensal de los seres humanos y no presentan ninguna resistencia intrínseca a los antibióticos, se debe mantener una vigilancia que detecte los posibles casos raros de infección por probióticos. En este caso, deben enviarse los aislados a los centros de referencia para su caracterización molecular y confirmación.

Los diferentes estudios muestran la viabilidad de utilizar los probióticos para modular el sistema inmunológico, prevenir infecciones y controlar el proceso inflamatorio, pero los resultados son diversos, por lo cual, es necesario realizar investigaciones que disminuyan el margen entre las diferencias que se encuentran con factores como: cepa o especie utilizada, dosis del probiótico, tiempo de suplementación y características de los sujetos estudiados. Todo ello, permitirá realizar comparaciones y establecer conclusiones que beneficien el uso terapéutico y preventivo de los probióticos sobre el sistema inmune.²⁵

Por lo que los probióticos constituyen una alternativa terapéutica que permite influir sobre la composición del complejo ecosistema intestinal sin los efectos adversos de los antibióticos, como la falta de especificidad, el riesgo de sobrecrecimiento y el desarrollo de resistencias.²⁶

En un futuro, sería 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. Por ello, creemos que la investigación debería ir encaminada al estudio de E. coli de Nissle y las cepas que forman VSL#3 y junto con alternativas farmacológicas que en un futuro puedan resultar eficaces para el tratamiento de estas enfermedades.

Conclusiones

Al inicio de este estudio se partió de la idea de la importancia de los probióticos para el tratamiento de estas patologías autoinmunes, sin embargo tras el estudio averiguamos

que sólo pueden suponer una mejora en estadíos tempranos de la enfermedad. Actualmente las expectativas en el tratamiento de la enfermedad de Chron y en la colitis ulcerosa enfocadas a la remisión de la enfermedad no son prometedoras ya que, aunque como hemos comentado, la microbiota intestinal juega un papel clave en el mantenimiento de un correcto estado de salud intestinal, en este caso, puede que debido a factores inmunológicos, no hemos obtenido evidencias de que supongan una medida eficaz, sin embargo sí existen evidencias de posibles tratamientos potenciales. Por otro lado, al administrarse altas concentraciones de bacterias probióticas, junto con la presencia de diferentes especies bacterianas ya presentes en el intestino, se favorece el efecto sinérgico teórico entre ellas para la inhibición de patógenos.

Además, cabe destacar que las evidencias científicas de los probióticos sólo pueden ser atribuidas a las cepas analizadas en cada tipo de población estudiada y no se puede generalizar a todas las poblaciones y estados fisiológicos.

Los probióticos han demostrado ser seguros en huéspedes inmunocompetentes de forma ambulatoria. Sin embargo, la administración de probióticos a, pacientes inmunocomprometidos, enfermos crónicos hospitalizados con trastornos gastrointestinales, y catéteres permanentes, puede predisponer a la sepsis.

En concreto, en trastornos GI en los que la permeabilidad intestinal y la inmunidad intestinal pueden verse comprometidas, la adición de probióticos puede aumentar la translocación de bacterias en el torrente sanguíneo. Aunque se debe advertir de su uso en este contexto, ya que hay pocos estudios disponibles sobre la seguridad.

Los estudios futuros deben abordar muchas de las cuestiones pendientes relacionadas con el conocimiento básico de los probióticos, tales como la composición de la flora intestinal humana, la viabilidad y las tasas de recuperación fecal, fisiológica y efectos inmunológicos. Además, las dosis óptimas, la duración del tratamiento, la comparación de diferentes cepas y diferentes probióticos, probióticos combinados, combinación de probióticos con prebióticos, la eficacia de varios probióticos en diferentes estados de la enfermedad, y la seguridad de los probióticos en pacientes inmunocomprometidos.

Bibliografía

- ¹ **Lara, D. V., Jiménez, D. I., Calle, D. J., & Infante, D. J et al.** Confederación de Asociaciones de enfermos de Chron y colitis ulcerosa en España [Internet]. 2015. [Consultado 12.04.15]; Volumen (3): 2-3 páginas. Disponible en: <http://www.accuesp.com>: <http://www.accuesp.com/es/EII/crohnycolitisulcerosa.htm>
- ² **Bodger K.** Cost Effectiveness of Treatments for Inflammatory Bowel Disease . [Consultado 23.04.15] Volumen 29 (5):387-401, 2011. Madrid. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) .2012.
- ³ **Delgado Fernández. R, Barreto Argilagos. Rodríguez Torrens. HC et al.** Breve reseña de la evolución histórica del concepto de probióticos. Mediciego [Internet]. 2014 [Consultado 22.03.15]; Volumen (20): páginas 1. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol20_Supl%2014/historia/T24.html
- ⁴ **Tarka, M.** Food insight [Internet]. Washington; 2010 [Consultado 28.03.15]. Disponible en: <http://www.foodinsight.org/articles/hoja-de-datos-de-alimentos-funcionales-alimentos-probioticos-y-prebioticos>
- ⁵ **Moriñigo. MA et al.** Probióticos. Encuentros [Internet]. 2013 [Consultado 16.04.15]; Volumen (2): 1 página. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros71/probioticos.htm>
- ⁶ **Maldonado Lozano, J. et al.** Probióticos y salud. El farmacéutico [Internet]. 2014 [Consultado 13.04.15]; Número (502): 2-3 páginas. Disponible en: http://www.elfarmacéutico.es/numeros-de-la-revista-desde-el-2011/prevencion/probioticos-y-salud#.VWHCJU_tmko
- ⁷ **Marti del Moral.A ,Moreno-Aliaga. MªJ y Martínez Hernández. JA et al.** Efecto de los prebióticos en el metabolismo lipídico. sCIElo [Internet]. 2011 [Consultado 01.05.15]; Volumen (18): 3-6 páginas. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112003000400002&script=sci_arttext
- ⁸ **Gotteland, M. et al.** Alimentos simbióticos. Salud [Internet]. 2010 [Consultado 15.03.15]; Volumen (12): 5-6 páginas. Disponible en: <http://www.dinta.cl/wp-dintacl/wp-content/uploads/alimentos-simbioticos1.pdf>

-
- ⁹ **Rodrigo, L.** Tratamientos de las enfermedades digestivas. Volumen 1. Madrid Editorial medica panamericana 2011. [Consultado 23.05.15]
- ¹⁰ **Gil Fournier Esquerro, N.** Diarrea y estreñimiento: papel de probióticos y prebióticos. Volumen1. Madrid. Diaz de Santos 2012.[Consultado 28.05.15]
- ¹¹ **Delgado Fernández.R, et al.** Probióticos y salud humana. Mediciego [Internet]. 2013 [Consultado 12.05.15]; Volumen (19): 1-6 páginas. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19_supl2_2013/pdf/T15.pdf
- ¹² **Guarner. F; Khan, AG; Garisch. J; Eliakim. R; Gangl. A; Thomson. A et al.** Probióticos y prebióticos. Organización mundial de gastroenterología [Internet]. 2008 [Consultado 25.03.15]; Volumen (1):14-15 páginas. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/19_probioticos_prebioticos_es.pdf
- ¹³**Fedorak RN.** Probiotics in the Management of Ulcerative Colitis Gastroenterology & Hepatology. 2010. [Consultado 03.04.15]. Volumen(6). Páginas 688-690. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033537/>
- ¹⁴ **Prantera C.** Probiotics for Crohn's disease: what have we learned? *Gut*. 2006. [Consultado 25.03.15]. Volumen (6). Páginas: 757-759. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856223/>
- ¹⁵ **Kato K, Mizuno S, Umesaki Y et al.** Randomized placebocontrolled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 [Consultado 15.03.15]; 20: 1133-41.
- ¹⁶ **Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E,Brigidi P et al.** Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 [Consultado 13.04.15]; 13: 1103-8.
- ¹⁷ **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 [Consultado 24.04.15]; 10 (11): PI126-31.

¹⁸ **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 [Consultado 23.04.15]; 23 (11): 1567-74.

¹⁹ **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 [Consultado 13.04.15]; 354: 635-9.

²⁰ **Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A y cols.** Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. Gut 2005 [Consultado 13.03.15]; 54: 242-9.

²¹ **Guslandi M, Giollo P, Testoni PA.** A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. Volumen 15 697-8 Barcelona. 2013.[Consultado 15.03.15]

²² **Pena, A. S.** Flora, probióticos, prebióticos, simbióticos y alimentos novedosos. Rev. esp. enferm. dig.[Internet]. 2009. [Consultado 14.04.2015]. Volumen 99, n.11, páginas. 653-658. ISSN 1130-0108. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082007001100006&script=sci_arttext

²³ **Butterworth Andrew D; Thomas Adrian G; Akobeng Anthony et al.** La Biblioteca Cochrane. Inducción en la remisión en Enfermedad de Chron. [Internet]. 2010. [Consultado 13.03.2015]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD006634/probioticos-para-la-induccion-de-la-remision-en-la-enfermedad-de-crohn>

²⁴ **Rolfe VE; Fortun PJ; Hawkey CJ; Bath-Hextall et al.** La Biblioteca Cochrane. Probióticos para el mantenimiento en Enfermedad de Chron. [Internet]. 2011. [Consultado 13.03.2015]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD004826/probioticos-para-el-mantenimiento-de-la-remision-en-la-enfermedad-de-crohn>

²⁵ **Claudia Manzano A., Diana Estupiñán G., Elpidia Poveda E.** Efectos clínicos de los probióticos: Qué dice la evidencia. SciELO [Internet]. 2012 [Consultado 10.05.15];

Volumen (39):98- 110 páginas. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182012000100010

²⁶ Sociedad Española de probióticos y prebióticos [Internet]. Imaginalia; 2011.

[Consultado 18.05.15]. Sepyp; página 4. Disponible en:

<http://www.sepyp.es/pdf/Documento-de-Consenso-sobre-Probioticos.pdf>