Probióticos en enfermedad inflamatoria intestinal

Dr. Juan A. Arévalo Serna.
Médico Adjunto Servicio Aparato Digestivo. Unidad Monográfica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Hospital Galdakao.
Jefe Servicio Aparato Digestivo y Endoscopia hospital QUIRÓN Bizkaia

Sábado 11-Junio-2016

Definición microbiota/microflora intestinal

El tubo digestivo del ser humano alberga una población numerosa (100 billones), diversa y dinámica de microorganismos vivos, principalmente bacterias, pero también archeas, hongos, virus y eucariotas (o protozoos), que se han adapatado a la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino desde hace milenios. (La microbiota intestinal).

La microbiota intestinal constituye, probablemente, el órgano más complejo de nuestra economía. Se estima que sobrepasan a las células humanas en unas 10 veces.

La microbiota intestinal está formada por, aproximadamente, 10^{14} organismos vivos independientes entre bacterias, archeas, hongos y formas acelulares como los virus.

En el adulto sano supone aprox 1-2 kg de peso e interviene en numerosas funciones homeostáticas y fisiológicas

Nosotros tenemos un genoma, que es el conjunto de genes que tienen nuestras células humanas y un microbioma, que es el conjunto de genes que nos aportan los microrganismos que viven con nosotros y contribuyen a nuestra vida.

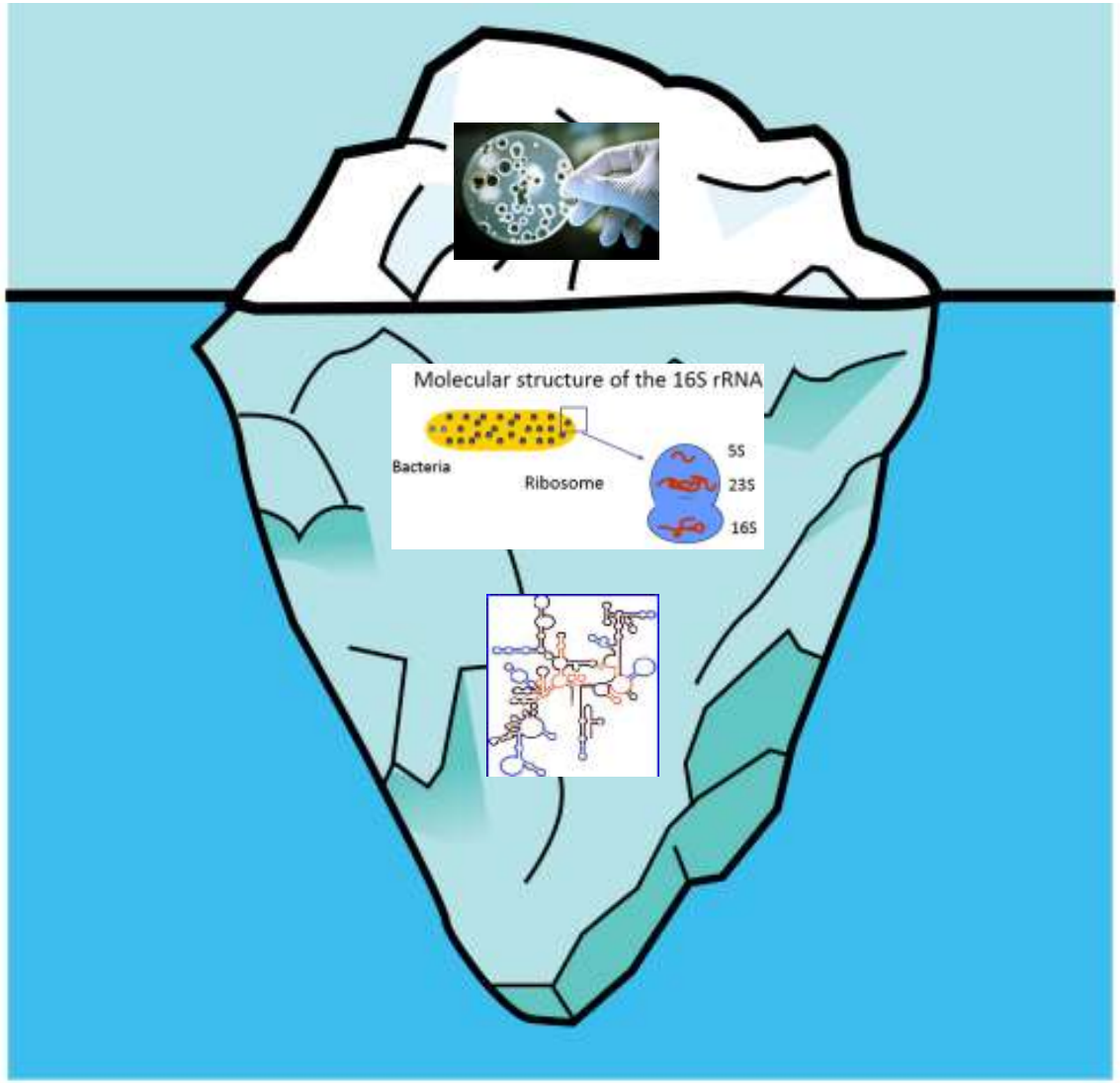
Los genes del microbioma intestinal superan a los genes del cuerpo humano en aproximadamente unas 150 veces.

La microbiota del intestino "pone sus genes al servicio del organismo hospedador".

Hasta hace menos de una década sólo el 30% de la microbiota Intestinal era cultivable {muestras de heces o biopsias intestinales}.

A lo largo de las 2 últimas décadas se han introducido diversas técnicas de biología molecular para identificar y caracterizar las bacterias no cultivables.

La **secuenciación de fragmentos del gen bacteriano 16 S de RNA ribosomal** permite la identificación y la clasificación taxonómica de las bacterias presentes en una muestra.



El gen 16sRNA y metagenómica*

La metodología molecular basada en secuenciación del gen 16S rRNA ofrece una visión mucho más completa del ecosistema microbiano del intestino humano.

En muestras de mucosa intestinal y de la luz intestinal se reconocen secuencias del 16S rRNA pertenecientes a 7-9 clases o divisiones (filotipos#) del dominio biológico ''Bacteria'', aunque el 90% de las secuencias pertenecen a tres clases principales: Firmicutes, Bacteroidetes o Actinobacteria.

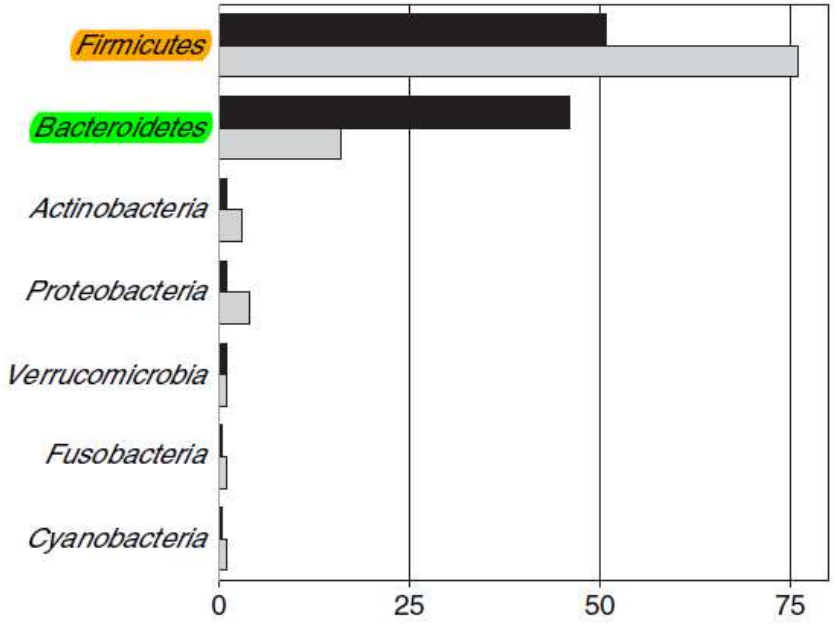


Figura 1 Composición bacteriana de la microbiota humana según técnicas de secuenciación del 16S rRNA.

*Metagenómica: estudio del material genético de las muestras recuperadas directamente de un determinado entorno biológico para conocer su composición microbiana, evitando la necesidad de aislamiento y cultivo individual de sus componentes.

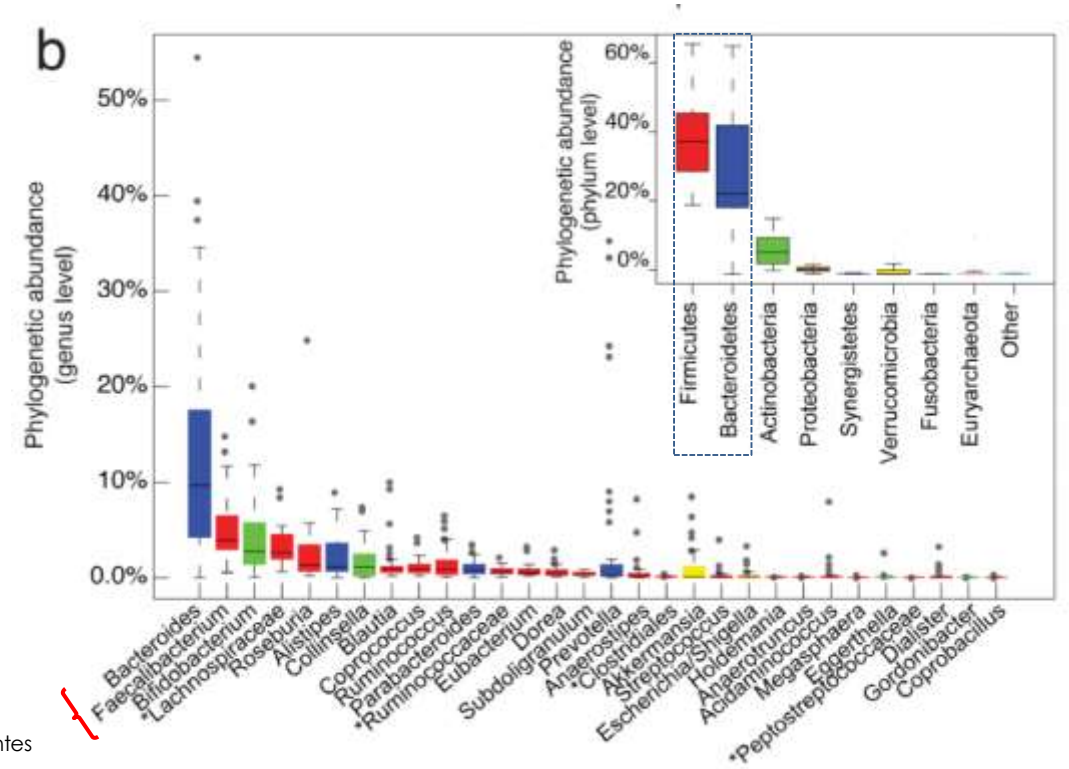
#Filotipo: grupo microbiológico definido por el grado de similitud entre secuencias de DNA que codifica para el RNA ribosómico 16S, más que por características fenotípicas.

- La aparición de nuevas técnicas de secuenciación así como el desarrollo de herramientas bioinformáticas han permitido no sólo describir la composición de la comunidad bacteriana que habita el tracto gastrointestinal, sino también las funciones metabólicas de las que proveen al huésped.

- La mayoría de los miembros de esta amplia comunidad bacteriana pertenecen a Dominio Bacteria, aunque encontramos también Archaea y formas eucariotas y virus.

- Únicamente entre 7 y 9 de las 55 Phyla o divisiones del Dominio Bacteria conocidos están presentes en flora fecal humana. La mayoría pertenecen a las divisiones Firmicutes y Bacteroidetes, encontrando también Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia.

- Bacteroides, Faecalibacterium y Bifidobacterium son los Géneros más abundantes aunque su abundancia relativa es muy variable entre individuos.



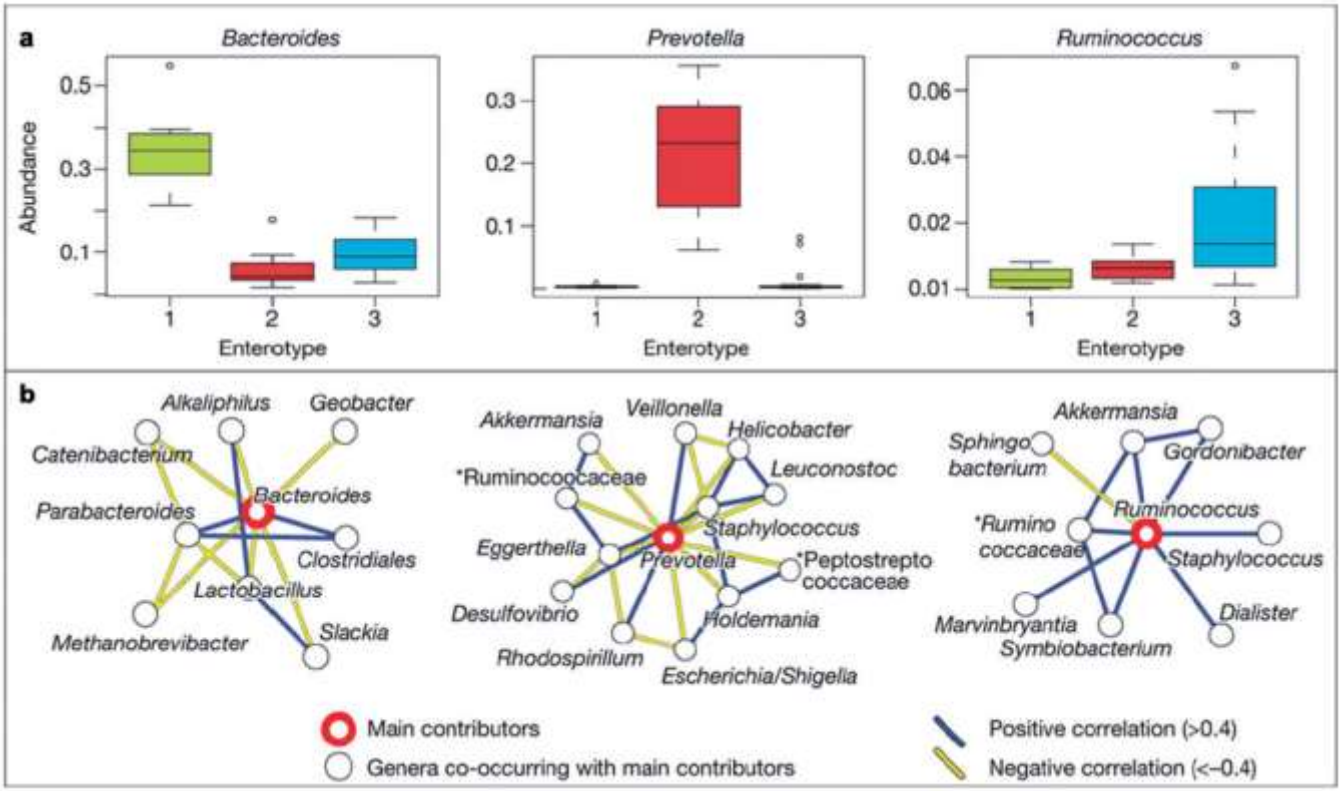
Los géneros más frecuentes

Proyecto MetaHIT”

El análisis metagenómico de la flora intestinal ha permitido describir una colección de 5 millones de genes microbianos que codifican para aproximadamente 20.000 funciones biológicas relacionadas con la vida de las bacterias, 5000 de los cuales eran totalmente desconocidos hasta ahora.

Los seres humanos se clasifican en tres grandes grupos según su tipo de flora intestinal (microbioma)

Algo parecido a lo que ocurre con los grupos sanguineos



El ecosistema intestinal humano puede clasificarse en torno a tres grupos de acuerdo a la abundancia relativa de tres géneros: Bacteroides (enterotipo 1), Prevotella (enterotipo 2) y Ruminococcus (enterotype 3). Estos grupos han sido denominados "enterotipos".

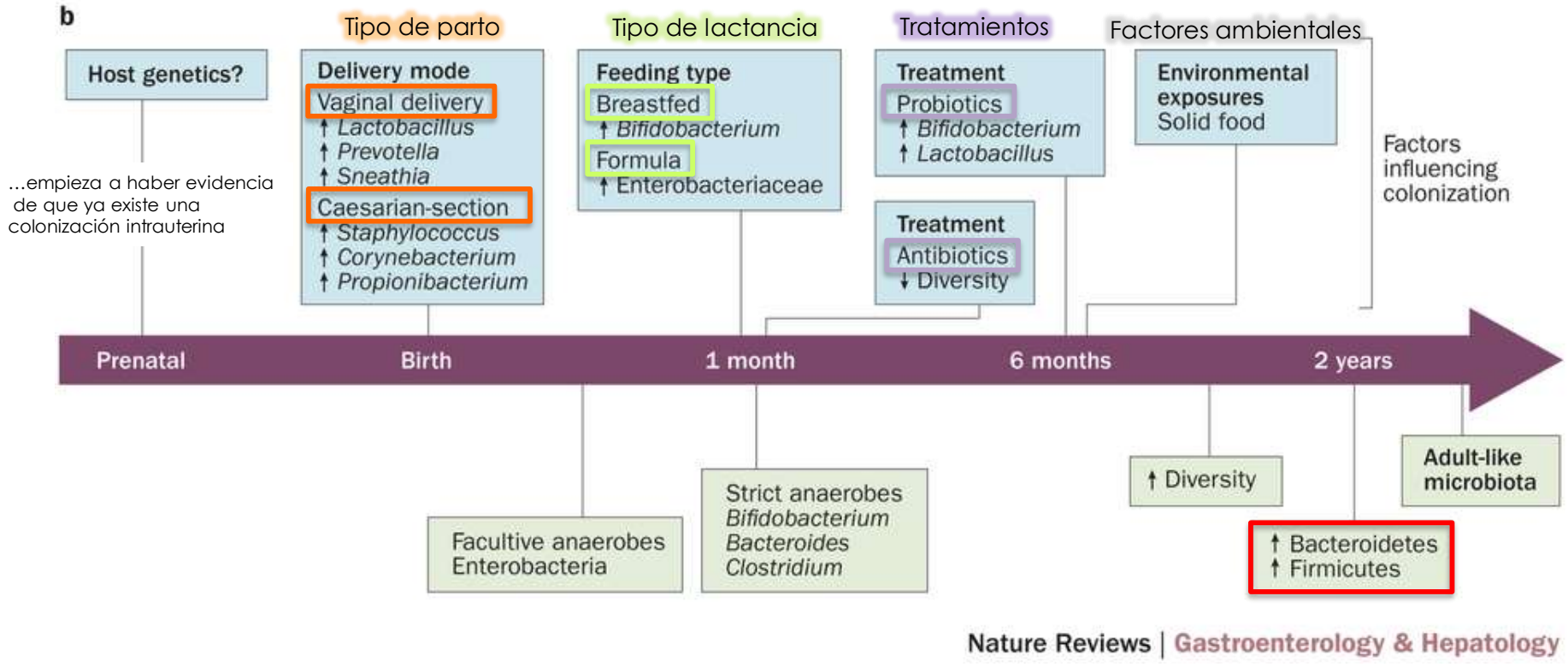
Una vez descrita la composición bacteriana sería interesante establecer la relación entre la alteración de equilibrios ecológicos con estados de enfermedad que puedan desembocar en una novedosa vía terapéutica

Factores que condicionan el establecimiento de la microbiota

a

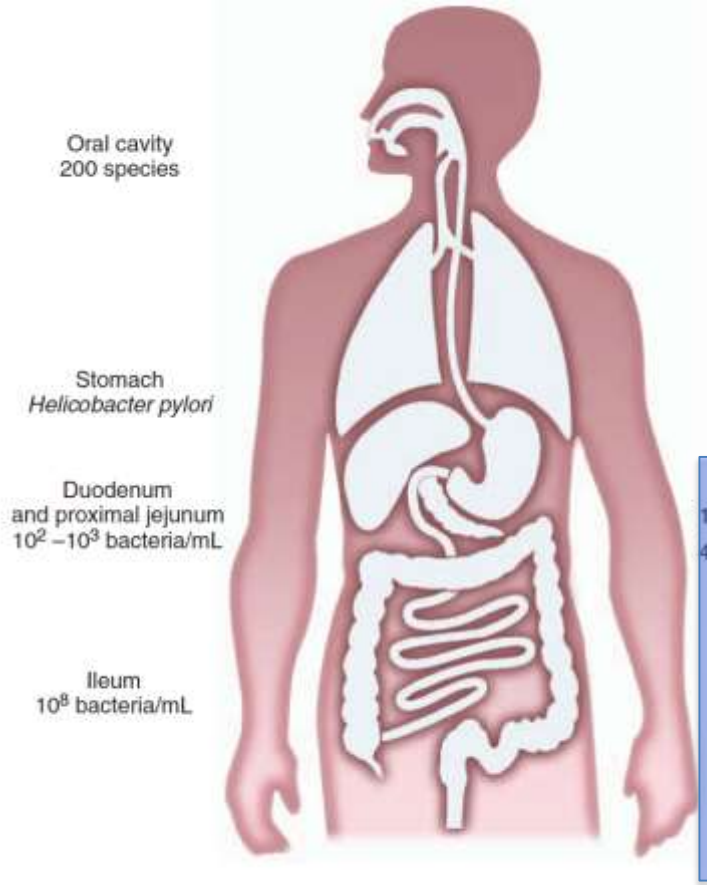
Intestinal location	Stomach	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon
Microbes/gram	1×10^{1}	1×10^{3}	1×10^{4}	1×10^{7}	1×10^{12}
Composition	*Lactobacillus* *Helicobacter* *Veillonella*	*Streptococcus* *Lactococcus* *Staphylococcus*	*Lactobacillus* *Streptococcus* *Enterococcus*	SFB Enterobacteriaceae *Bacteroides* *Clostridium*	*Bacteroides* *Clostridium* Lachnospiraceae Proteobacteria Actinobacteria Prevotellaceae

b



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

Factores que condicionan el establecimiento de la microbiota



>95% de la población de bacterias vive en el colon

…"el organismo humano tiene un órgano destinado a acumular bacterias, que es el colon, y quiere que estas bacterias estén ahí, porque ejercen funciones que nos favorecen"…

Funciones de la microbiota

- Funciones nutritivas y metabólicas
  - Fermentación de los hidratos de carbono de la dieta no digeribles (polisacáridos y oligosacáridos) y del moco endógeno. Constituye una fuente de energia importante para la proliferación bacteriana y produce ácidos grasos de cadena corta que el huésped puede absorber, con lo que se favorece la recuperación y absorción de iones como calcio, hierro y magnesio.
  - La diversidad genética de la comunidad microbiana proporciona enzimas y actividades metabólicas que no están presentes en el genotipo humano.
  - Síntesis de ciertas vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico).
  - Síntesis de aminoácidos a partir del amoniaco o la urea.

Funciones de la microbiota

- Funciones de protección
  - Efecto "barrera"; a través de diferentes mecanismos, la microbiota intestinal previene la invasión de microorganismos patógenos.

- Funciones tróficas
  - Control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales.
  - Desarrollo y modulación del sistema inmunitario asociado al tubo digestivo o GALT.

Homeostasis del sistema inmune

Factores que pueden alterar el equilibrio del ecosistema intestinal

- Factores externos
  - Administración de antibióticos, AINES, antiacidos, ACO, relajantes musculares, sales de hierro y tratamientos de quimioterapia o radioterapia.
  - Situaciones de strés.
  - Dietas pobres en fibra y ricas en proteínas, grasas y azúcares simples.
  - Cambios en la alimentación, trabajo, viajes…
  - Proceso propio del envejecimiento {dismiución de los microorganismos con efectos beneficiosos (bifidobacterias) e incremento de clostridios y enterobacterias}.

- Trastornos gastrointestinales
  - Gastroenteritis infecciosa aguda.
  - Síndrome de intestino irritable.
  - Malabsorción de lactosa.
  - Enfermedad inflamatoria intestinal.
  - Cáncer colorrectal
  - Infección por Helicobacter pylori.
  - Enterocolitis necrotizante.
  - Diarrea asociada al tratamiento antibiótico.

Definición de probiótico

- Se definen como microorganismos vivos que ingeridos en cantidades adecuadas pueden aportar un beneficio a la salud del huésped.

- La mayoría de los probióticos comerciales son bacterias fermentativas, principalmente los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. También incluye levaduras (*Saccharomyces boulardii) y* algunas especies de *E coli y Bacillus.*

Lactobacillus	Bifidobacterium	*Otros*
L acidophilus	*B. bifidum*	*Bacillus cereus*
L. casei (rhamnosus)	*B. longum*	*Non patogenic Escherichia*
L. reuteri	*B. breve*	*Saccharomyces boulardii*
L. bulgaricus	*B. infantis*	*Enterococcus faecalis*
L. plantarum	*B. lactis*	*Streptococcus thermophils*
L. johnsonii	*B. adolestentis*	
L. lactis		

*Los probióticos pueden añadirse a alimentos, medicamentos o suplementos nutricionales

Definición de prebiótico

- Sustancias de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no almidón y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanos) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino.

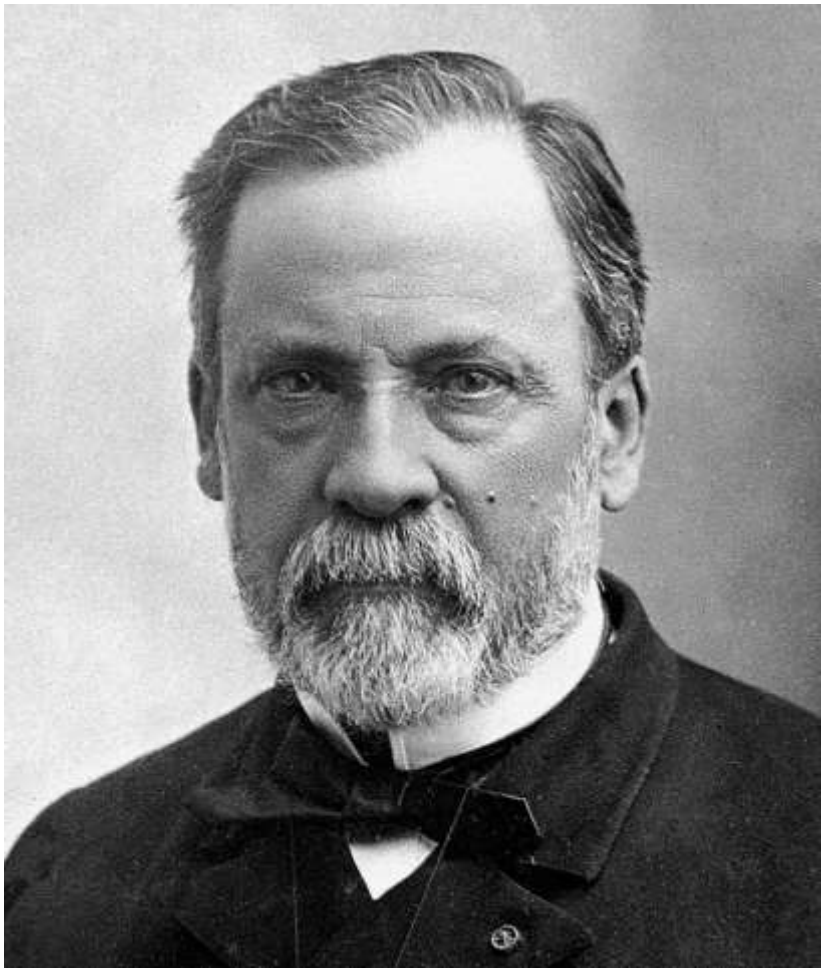
- Favorecen el crecimiento predominante de bacterias beneficiosas sobre las nocivas. …"incrementan las bacterias con efecto saludable"…

- Los más conocidos son

Prebióticos	Indicación y dosis	Grados de recomendación
Oligofructosa*	Prevención diarrea CD 4g, 3 veces al día	1b
Fructo-oligosacáridos de cadena corta	Síntomas de SII 5 g/día	2b
Galacto-oligosacáridos	Síntoma de SII 3,5 g/día	2b
Lactulosa	Estreñimiento 20-40 gr/día	1a
Oligofructosa	Estreñimiento > 20 gr/día	2a
Inulina		

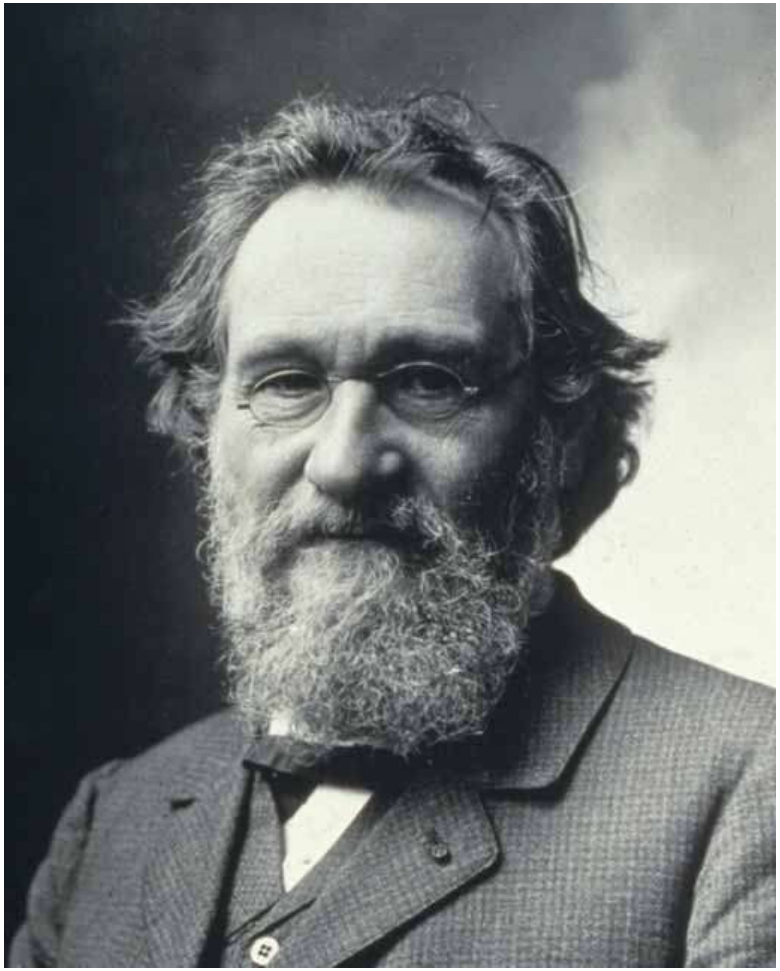
*La fermentación de oligofructosa ↑número de bifidobacterias, ↑absorción de calcio, ↑peso fecal, ↓transito gatrointestinal, ↓niveles séricos de lípidos.

Definición de probióticos y prebióticos



1857. Pasteur descubre las bacterias acido lácticas

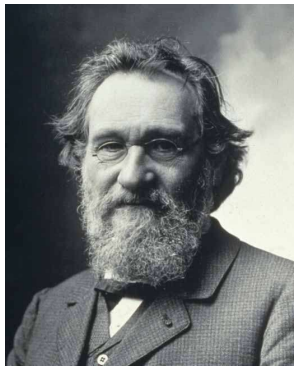
Algunos de sus contemporáneos, incluido el eminente químico alemán Justus von Liebig, insistían en que la fermentación era un proceso químico y que no requería la intervención de ningún organismo. Con la ayuda de un microscopio, Pasteur descubrió que, en realidad, intervenían dos organismos —dos variedades de levaduras— que eran la clave del proceso. Uno producía alcohol y el otro, ácido láctico, que agriaba el vino.



Estudios por el científico microbiólogo ruso, premio Nobel en 1908 y profesor del Instituto Pasteur en Paris, Ellie Metchinikoff, ya postulaban que la modificación de la microbiota intestinal producía efectos positivos para la salud y pensó incluso que podrían influir en el retraso del envejecimiento. Estudios que aún están por demostrar.

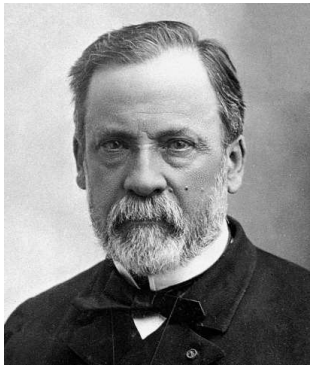
Historia de los probióticos

Kefir, yoghurt y otros productos fermentados se han consumido durante años



1908: Ellie Metchinikoff sugiere los efectos beneficiosos para la salud de las BAL

1980-s: 1º yoghurt probiótico en Europa



1857: Pasteur descubre las bacterias acido lácticas (BAL)

1935: primer producto comercial conteniendo bacterias acido lácticas

1965: el término PROBIÓTICO es utilizado por primera vez

1850

1900

1950

2000

Características que debe cumplir un probiótico "a favor de la vida"

- Seguro (no patógeno, ni proinflamatorio y sin resistencias a antibióticos).

- Resistente al pH del estómago, jugos pancreáticos y ácidos biliares.

- Adhesión al mucus o a células epiteliales.

- Proliferación/colonización en el tracto digestivo (temporal).

- Actividades deseables (inmunoestimulación, actividad anticarcinogenética…).

- Con efectos beneficiosos validados clínicamente para condiciones específicas. El probiótico debe mantener activa su capacidad beneficiosa cuando alcanza los lugares donde interacciona con el hospedador.

- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio.

Probióticos comercializados

Nombre comercial	Cepa
Activia®	*Bifidobacterium animalis* DN 173 010
Actimel®	*Lactobacilos casei* DN-114 001
Casenbiotic®	*Lactobacilos reuteri* protectis®
LC1®	*Lactobacilos johnsonii* La1 (Lj1)
Ultralevura®	*Saccharomyces cerevisae (boulardii)*
Mutaflor®	*Escherichia coli Nissle 1917* (ECN).
VSL#3	*3 cepas de Bifidobacterium (B. longum, B. breve, B. infantis) 4 cepas de Lactobacillus (L. casei, L. plantarum, L. acidophilus , y L. delbrueckii subsp. bulgaricus), y una cepa de Streptococcus salivarius subsp thermophilus. Cada unidad de VSL#3 contiene 450 mil millones de bacterias liofilizadas viables.*

Probióticos comercializados

Nombre comercial	Cepa
Prodefen®	. *Fructooligosacaridos 990 mg/sobre*. . *Cepas probióticas 1 x 10^9 UFC/sobre* *Lactobacillus casei PXN 37* *Lactobacilos rhamnosus PXN 54* *Streptococcus thermophilus PXN 66* *Bifidobacterium breve PXN 25* *Lactobacilos acidophilus PXN 35* *Bifidobacterium infantis PXN 27* *Lactobacillus bulgaricus PXN 39*
Probioderm	. *Fructooligosacáridos de cadena corta.* . *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11*, ácido ascórbico (vitamina C), Bifidobacterium bifidum Rosell-71*, Lactobacillus helveticus Rosell-52**
ProFaes4 Digest Plus	. *Lactobacillus acidophilus* (CUL-60) . *Lactobacillus acidophilus* (CUL-21) . *Bifidobacterium bifidum* (CUL 20) . *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* (CUL 34) *Fructooligosacáridos 1000 mg* . *L-Glutamina (mg) 1000 mg* . *Inulina 1000 mg* . *Mango 500 mg* . *Aloe barbedensis Mill. 10 mg* . *Vitmamina A, C y D*

*ProFaes4 Digest Plus: Es un simbiótico {mezcla de probiótiocs (consorcio Lab 4) y prebiótico (fructooligosacaridos)}. Incluye 12.500 millones de probióticos lab 4, inulina, L-glutamina, Aloe vera y vitaminas A, C y D. Ayuda a mantener la función intestinal y estimular el funcionamiento normal del sistema inmunitario.
Los fructooligosacaridos (prebióticos) aumentan el número de bifidobacterias en el colon

Probióticos. Aplicaciones clínicas

- Enfermedad cardiovascular.
- Cáncer de colon.
- Diarrea.
- Erradicación Helicobacter pylori.
- Alergia.
- Encefalopatía hepática.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Síndrome de intestino irritable.
- Malabsorción de lactosa.
- Enterocolitis necrotizante
- Hepatopatía grasa no alcohólica.
- Prevención de las infecciones sistémicas.

Resumen de publicaciones científicas

BENEFICIOS EN EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

[THE SHEFFIELD_ IBS TRIAL]

Ensayo clínico: un preparado probiótico multicepa reduce significativamente los síntomas del síndrome del intestino irritable en un estudio doble ciego controlado con placebo

Williams EA, Stimpson J, Wang D, Plummer S, Garaiova I,Barker ME, Corfe BM.

Aliment Pharmacol Ther. 2009 Jan;29(1):97-103. 3

EFECTOS SOBRE LA MICROFLORA INTESTINAL TRAS EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

[THE CAMBRIDGE PROBIOTIC_ ANTIBIOTIC TRIAL 1]

Efecto de los probióticos en la prevención de la disrupción de la microflora intestinal tras el tratamiento antibiótico: estudio experimental doble ciego, controlado con placebo

Maddan JA, Plummer SF, Tang J, Garaiova I, Plummer NT, Herbison M, Hunter JO, Shimada T, Cheng L, Shirakawa T.

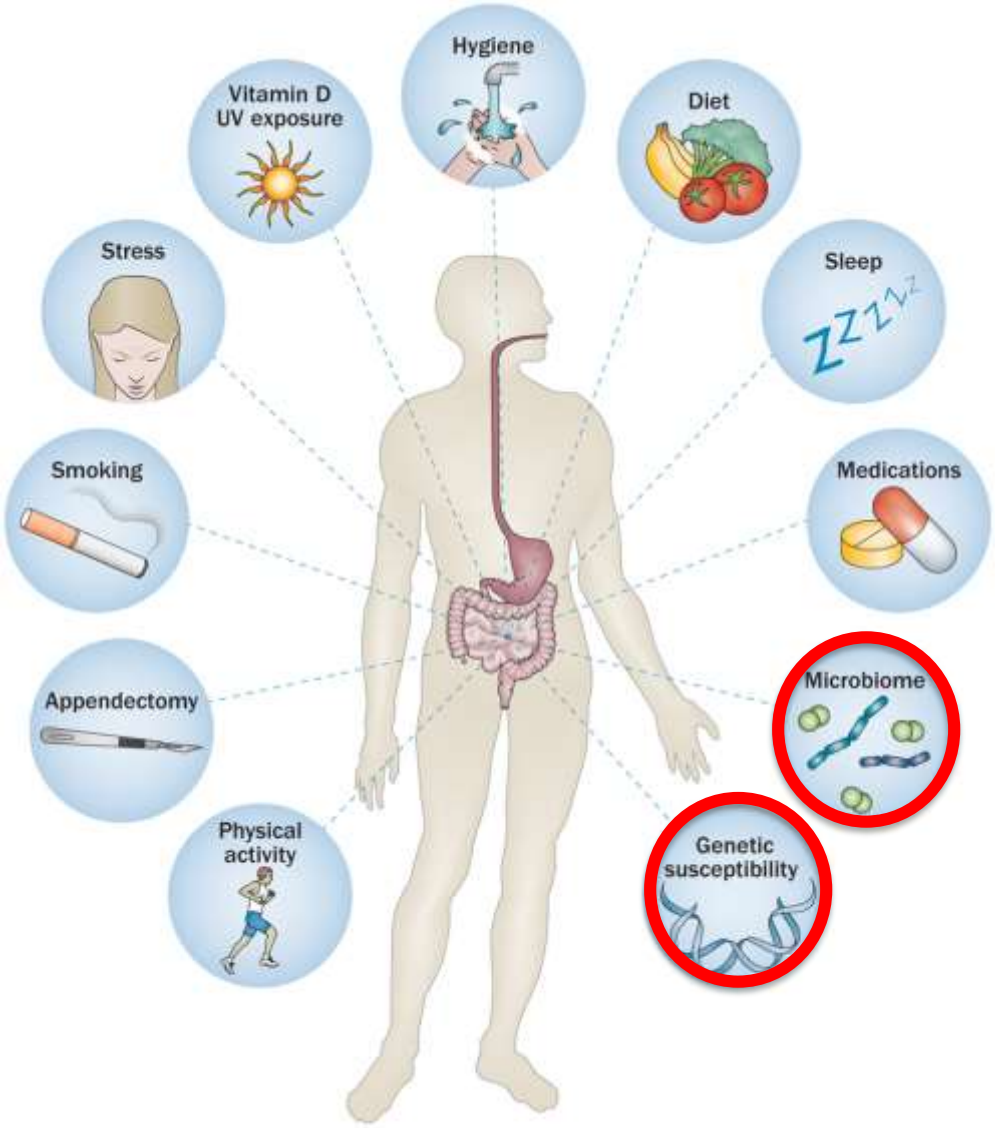
Aliment Pharmacol Ther. 2009 Jan;29(1):97-103. 8

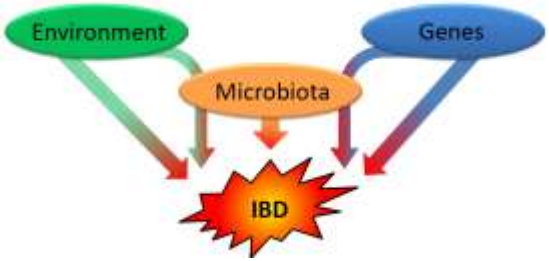
[THE CAMBRIDGE PROBIOTIC_ ANTIBIOTIC TRIAL 2]

Efectos de los probióticos en la composición de la microbiota intestinal tras el tratamiento antibiótico

Plummer SF, Garaiova I, Sarvotham T, Cottrell SL, Le Scouiller S, Weaver MA, Tang J, Dee P, Hunter J. Int J Antimicrob Agents. 2005 Jul;26(1):69-74. 10

Microbiota y
Enfermedad inflamatoria intestinal





Enfermedad inflamatoria intestinal: activación sistema Inmune gastrointestinal contra microbiota ontestinal en sujetos genéticamente predispuestos

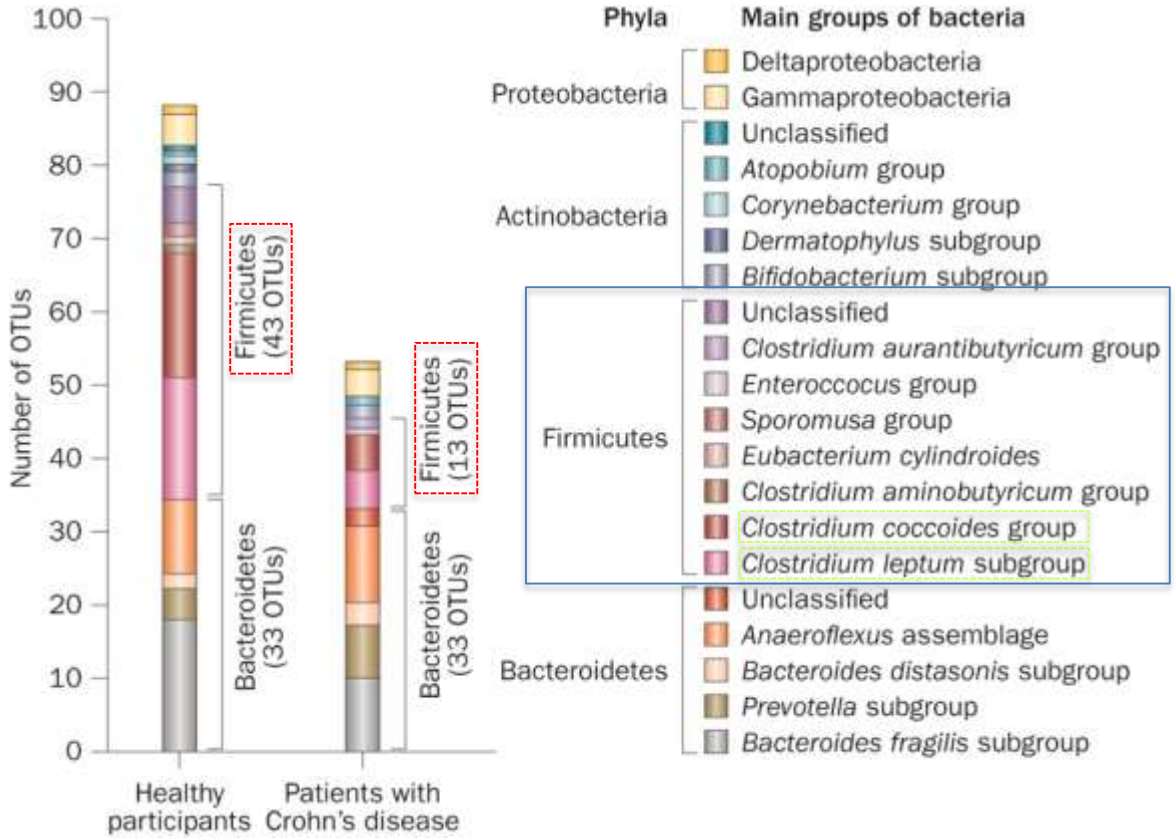
Microbiota en la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Argumentos a favor

Data highlighting the involvement of intestinal microbiota in IBD	Disease	References
Fecal stream diversion prevents recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum	CD	8
Reinfusion of luminal contents into bypassed colonic segments rapidly results in recurrent disease	CD	7
Antibiotic therapy with metronidazole, ciprofloxacin, or rifaximin were associated with clinical improvement in patients with IBD	CD (including perianal or fistulous disease), UC, and pouchitis	76, 107–109
Higher level of serum reactivity toward microbial antigens	CD	9,12
Mucosal barrier defects	CD	43–45
Increased bacterial translocation	CD	46
Altered intestinal mucus barrier	UC	48
Increased number of colon-associated mucolytic bacteria (*Ruminococcus gnavus* and *torques*)	CD and UC	26,29,38
Higher concentrations of mucus- or mucosal-associated bacteria (γ-proteobacteria, actinobacteria, and bifidobacteria)	CD and UC	21,25,37
Higher concentrations of mucosal- and intraepithelial-associated bacteria	CD	17,18,24,31–37
Decrease in microbiota biodiversity observable in mucosa-assosiated microbiota and/or in feces	CD and UC	19–24,26
Decrease in Feacalibacteria (*Feacalibacterium prausnitzii*) in mucosa-assosiated microbiota or fecal samples	CD and UC	20,21,26,28,32
Decreased antimicrobial peptides secretion leading to overgrowth, increased mucosal adherence, and translocation of commensal bacteria.	UC and CD	52,53
Polymorphisms of CD-susceptibility genes involved in the killing of intracellular bacteria and/or antimicrobial peptide secretion by Paneth cells (*NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*)	CD	62,63,66–69
Polymorphism of the IBD-susceptibility gene Xbp1 involved in ER stress and antimicrobial peptides secretion by Paneth cells	CD and UC	19

Microbiota en la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Argumentos a favor

Data highlighting the involvement of intestinal microbiota in IBD	Disease	References
Fecal stream diversion prevents recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum	CD	8
Reinfusion of luminal contents into bypassed colonic segments rapidly results in recurrent disease	CD	7
Antibiotic therapy with metronidazole, ciprofloxacin, or rifaximin were associated with clinical improvement in patients with IBD	CD (including perianal or fistulous disease), UC, and pouchitis	76, 107–109
Higher level of serum reactivity toward microbial antigens	CD	9,12
Mucosal barrier defects	CD	43–45
Increased bacterial translocation	CD	46
Altered intestinal mucus barrier	UC	48
Increased number of colon-associated mucolytic bacteria (*Ruminococcus gnavus* and *torques*)	CD and UC	26,29,38
Higher concentrations of mucus- or mucosal-associated bacteria (γ-proteobacteria, actinobacteria, and bifidobacteria)	CD and UC	21,25,37
Higher concentrations of mucosal- and intraepithelial-associated bacteria	CD	17,18,24,31–37
Decrease in microbiota biodiversity observable in mucosa-assosiated microbiota and/or in feces	CD and UC	19–24,26
Decrease in Feacalibacteria (*Feacalibacterium prausnitzii*) in mucosa-assosiated microbiota or fecal samples	CD and UC	20,21,26,28,32
Decreased antimicrobial peptides secretion leading to overgrowth, increased mucosal adherence, and translocation of commensal bacteria.	UC and CD	52,53
Polymorphisms of CD-susceptibility genes involved in the killing of intracellular bacteria and/or antimicrobial peptide secretion by Paneth cells (*NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*)	CD	62,63,66–69
Polymorphism of the IBD-susceptibility gene Xbp1 involved in ER stress and antimicrobial peptides secretion by Paneth cells	CD and UC	19

Disbiosis* asociada a la EII.
Reducción de la diversidad bacteriana en pacientes con enfermedad de Crohn

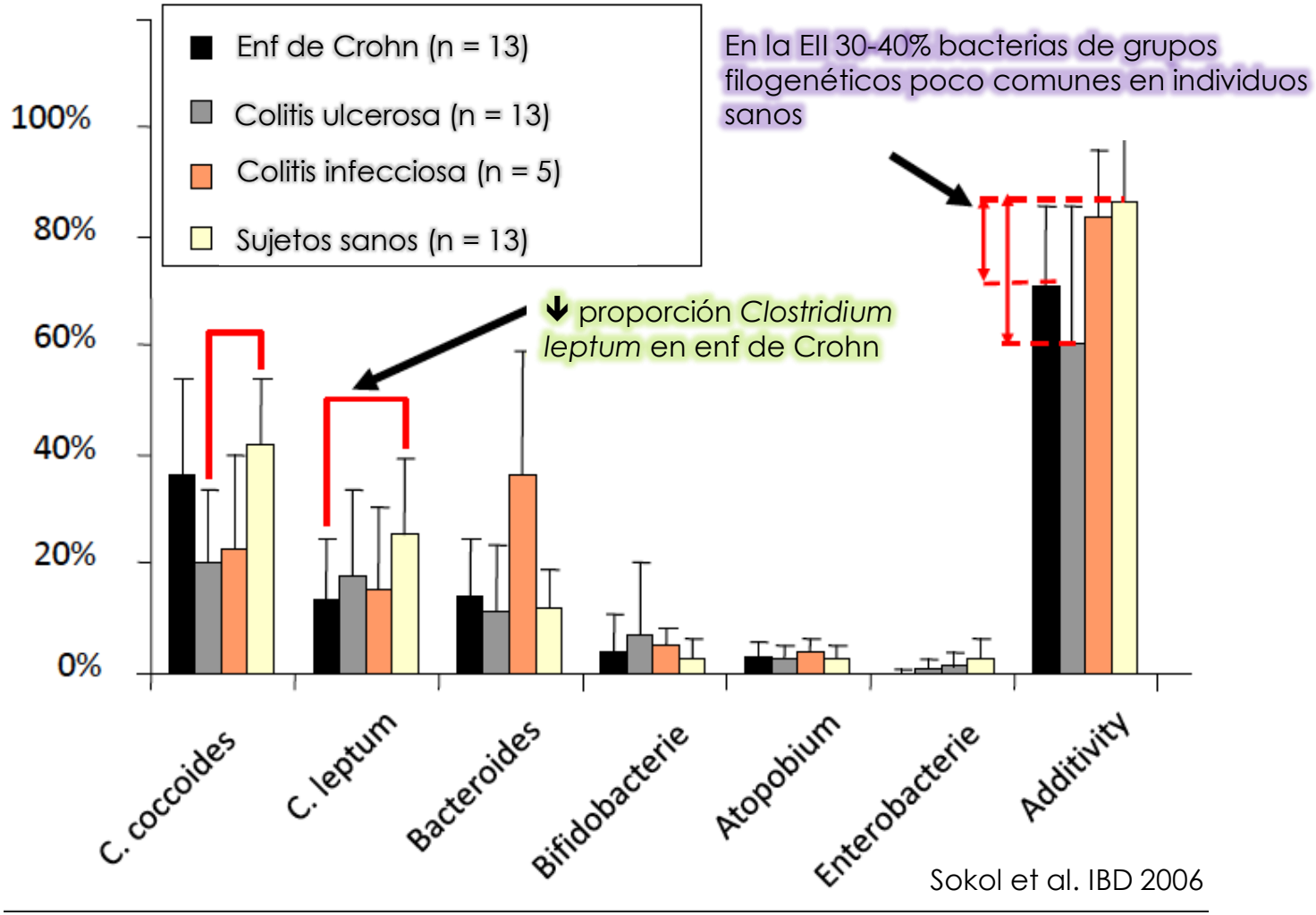


*Disbiosis: desequilibrio en la composición bacteriana de un nicho ecológico en comparación con el patrón considerado normal.

Manichanh, C. *et al.* (2012) The gut microbiota in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* doi:10.1038/nrgastro.2012.152

nature REVIEWS GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY

Microbiota fecal en pacientes con EC activa, CU y colitis infecciosa



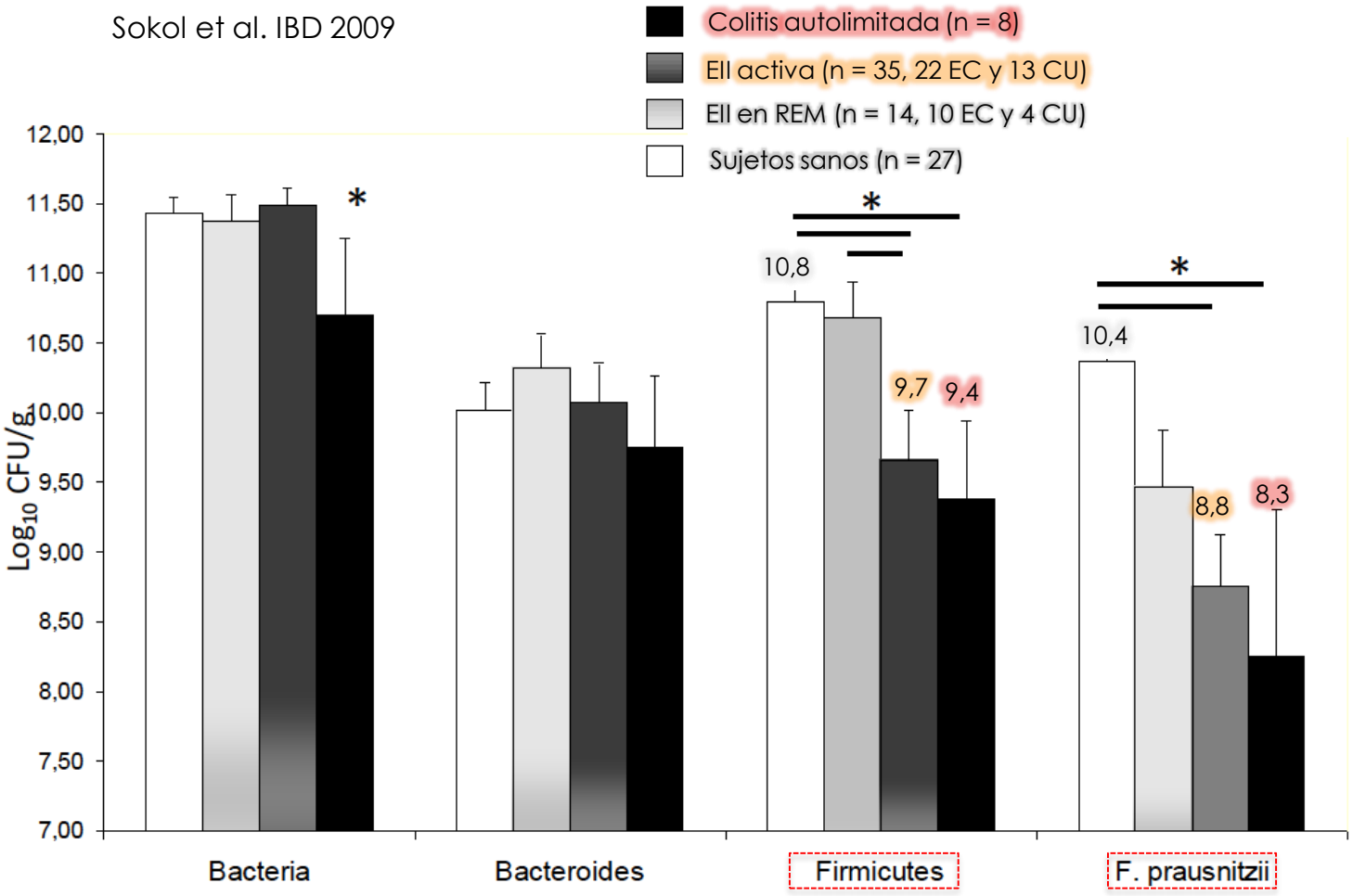
Sokol et al. IBD 2006

Microbiota en la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Argumentos a favor

Data highlighting the involvement of intestinal microbiota in IBD	Disease	References
Fecal stream diversion prevents recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum	CD	8
Reinfusion of luminal contents into bypassed colonic segments rapidly results in recurrent disease	CD	7
Antibiotic therapy with metronidazole, ciprofloxacin, or rifaximin were associated with clinical improvement in patients with IBD	CD (including perianal or fistulous disease), UC, and pouchitis	76, 107–109
Higher level of serum reactivity toward microbial antigens	CD	9,12
Mucosal barrier defects	CD	43–45
Increased bacterial translocation	CD	46
Altered intestinal mucus barrier	UC	48
Increased number of colon-associated mucolytic bacteria (*Ruminococcus gnavus* and *torques*)	CD and UC	26,29,38
Higher concentrations of mucus- or mucosal-associated bacteria (γ-proteobacteria, actinobacteria, and bifidobacteria)	CD and UC	21,25,37
Higher concentrations of mucosal- and intraepithelial-associated bacteria	CD	17,18,24,31–37
Decrease in microbiota biodiversity observable in mucosa-assosiated microbiota and/or in feces	CD and UC	19–24,26
Decrease in Feacalibacteria (*Feacalibacterium prausnitzii*) in mucosa-assosiated microbiota or fecal samples	CD and UC	20,21,26,28,32
Decreased antimicrobial peptides secretion leading to overgrowth, increased mucosal adherence, and translocation of commensal bacteria.	UC and CD	52,53
Polymorphisms of CD-susceptibility genes involved in the killing of intracellular bacteria and/or antimicrobial peptide secretion by Paneth cells (*NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*)	CD	62,63,66–69
Polymorphism of the IBD-susceptibility gene Xbp1 involved in ER stress and antimicrobial peptides secretion by Paneth cells	CD and UC	19

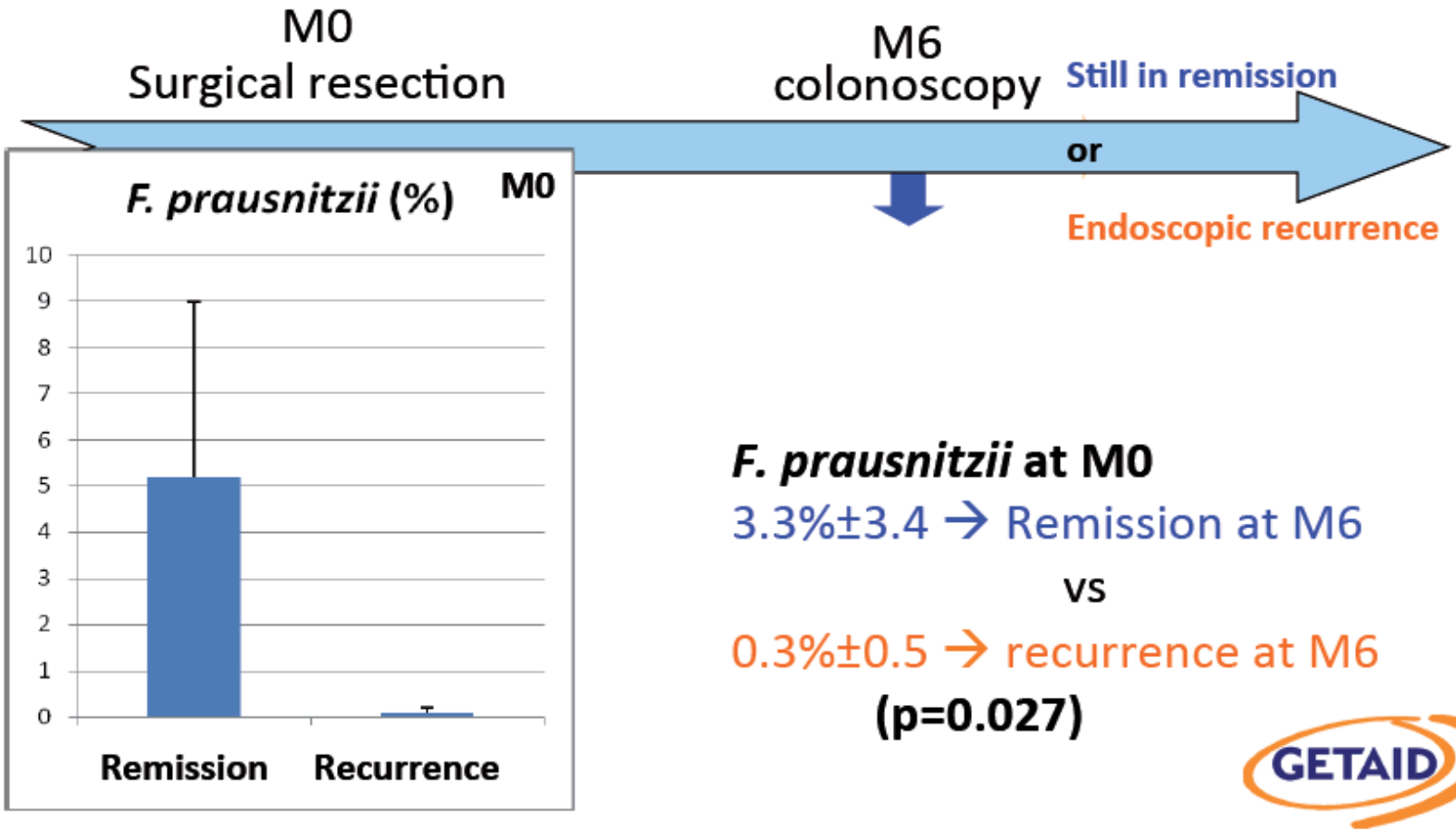
Microbiota fecal en pacientes con EII activa o inactiva

Sokol et al. IBD 2009



El filotipo Firmicutes *(grupos Clostridium leptum y Clostridium coccoide)* y en particular la especie *Faecalibacterium prausnitzii* están ↓ en EII activa y colitis autolimitada.

20 pacientes con Enfermedad de Crohn activa, que precisan resección ileocecal



***F. prausnitzii* at M0**

3.3%±3.4 → Remission at M6

vs

0.3%±0.5 → recurrence at M6

(p=0.027)

GETAID

Sokol et al. PNAS 2008

Un recuento bajo de la *especie Faecalibacterium prausnitzii* en el momento de la resección se asocia a un mayor riesgo de recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn ileal.

Estudio STORI

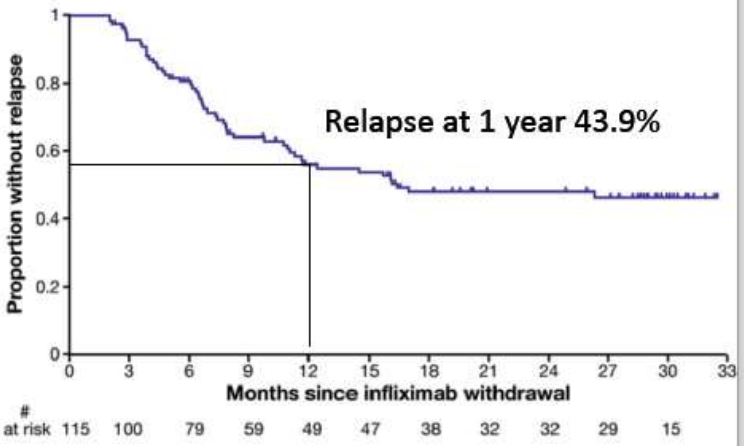
CD patients treated for at least one year by IFX + immunosuppressant

↓

IFX discontinuation

↓

Relapse?



Risk factors for relapse

- male sex
- absence of surgical resection
- leukocyte counts >6.0 × 10(9)/L
- hemoglobin ≤145 g/L
- C-reactive protein ≥5.0 mg/L
- fecal calprotectin ≥300 µg/g.

GETAID

Louis et al. Gastroenterology 2012

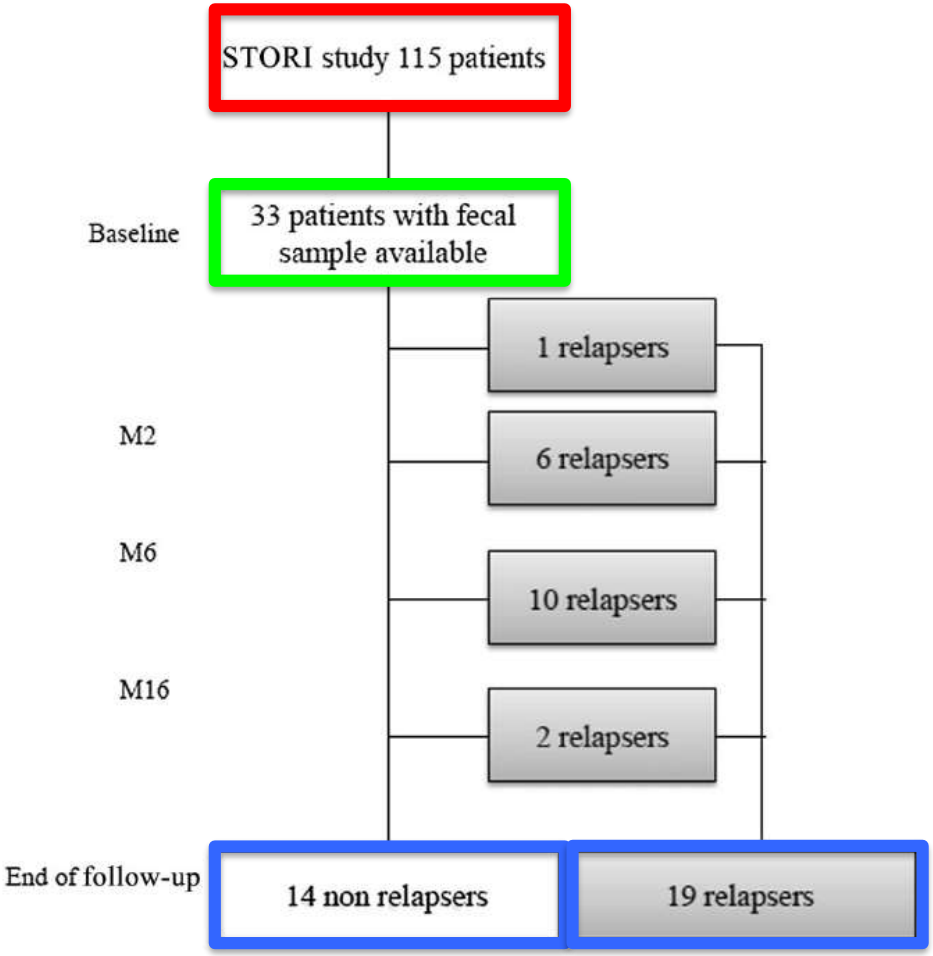
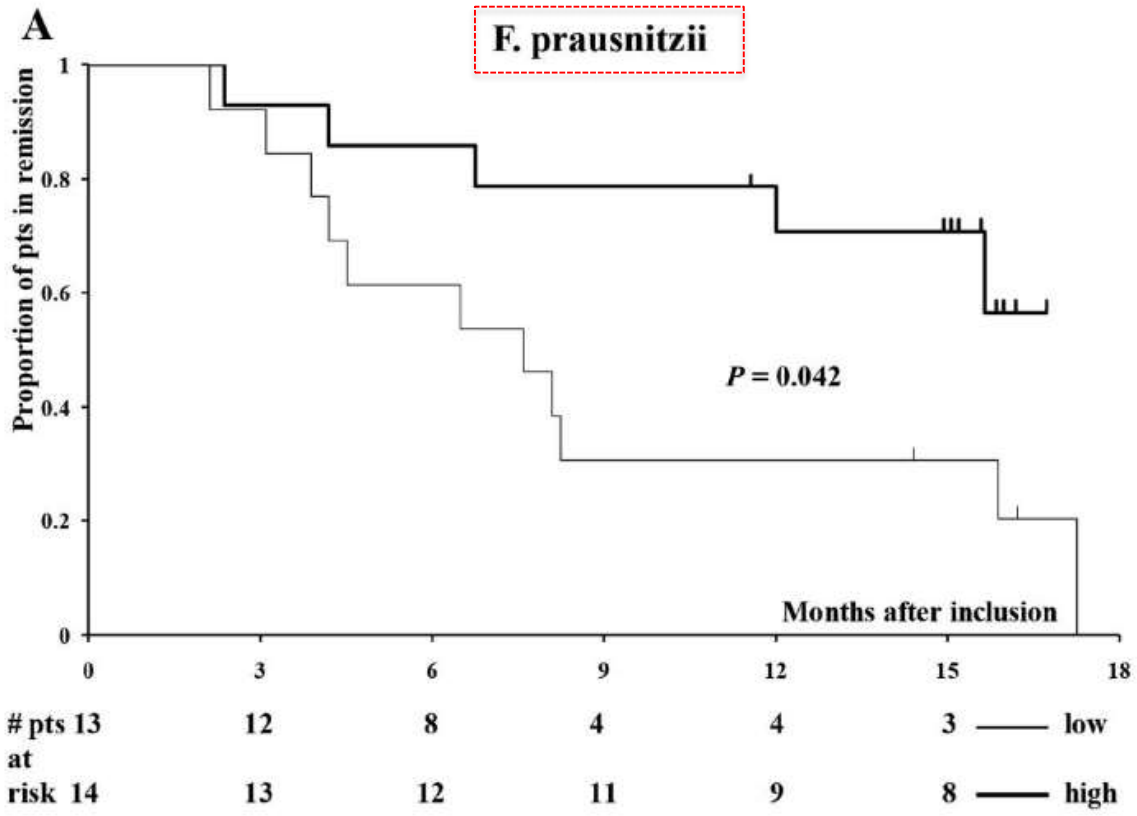


FIGURE 1. Study sampling protocol.

Estudio STORI. Riesgo recidiva en función de la microbiota fecal en el momento de STOP infliximab

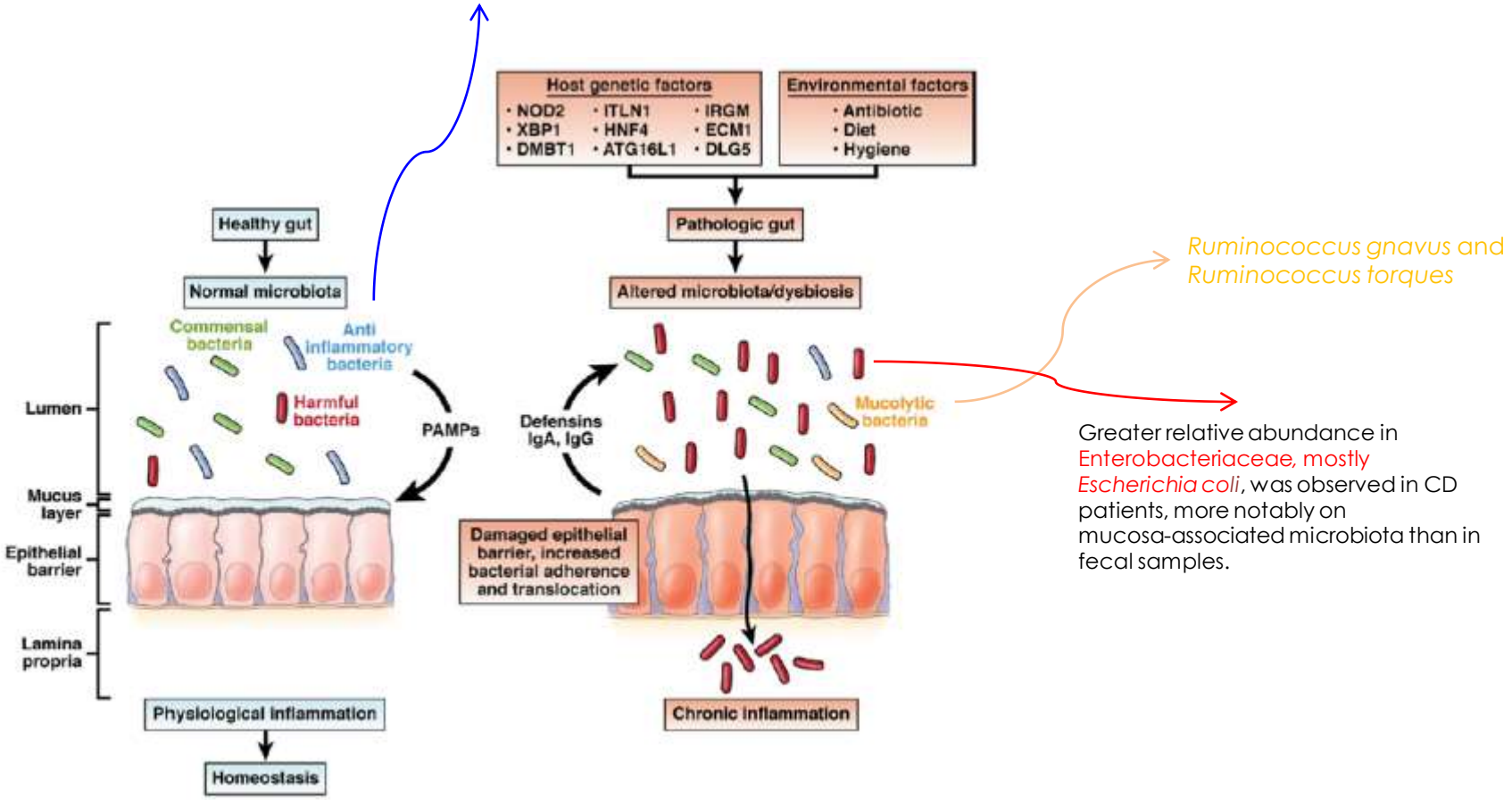


Recuento ↓ de *Faecalibacterium prausnitzi* es un factor predictivo de recidiva de la enfermedad.

Rajca et al. Inflamm Bowel Dis 2014; 20: 978-986

Bacteroidetes and Firmicutes were reduced in patients with CD or UC.

Among Firmicutes, *Faecalibacterium prausnitzii* has anti-inflammatory properties; its numbers are reduced in patients with CD and associated with risk of postresection recurrence of ileal CD

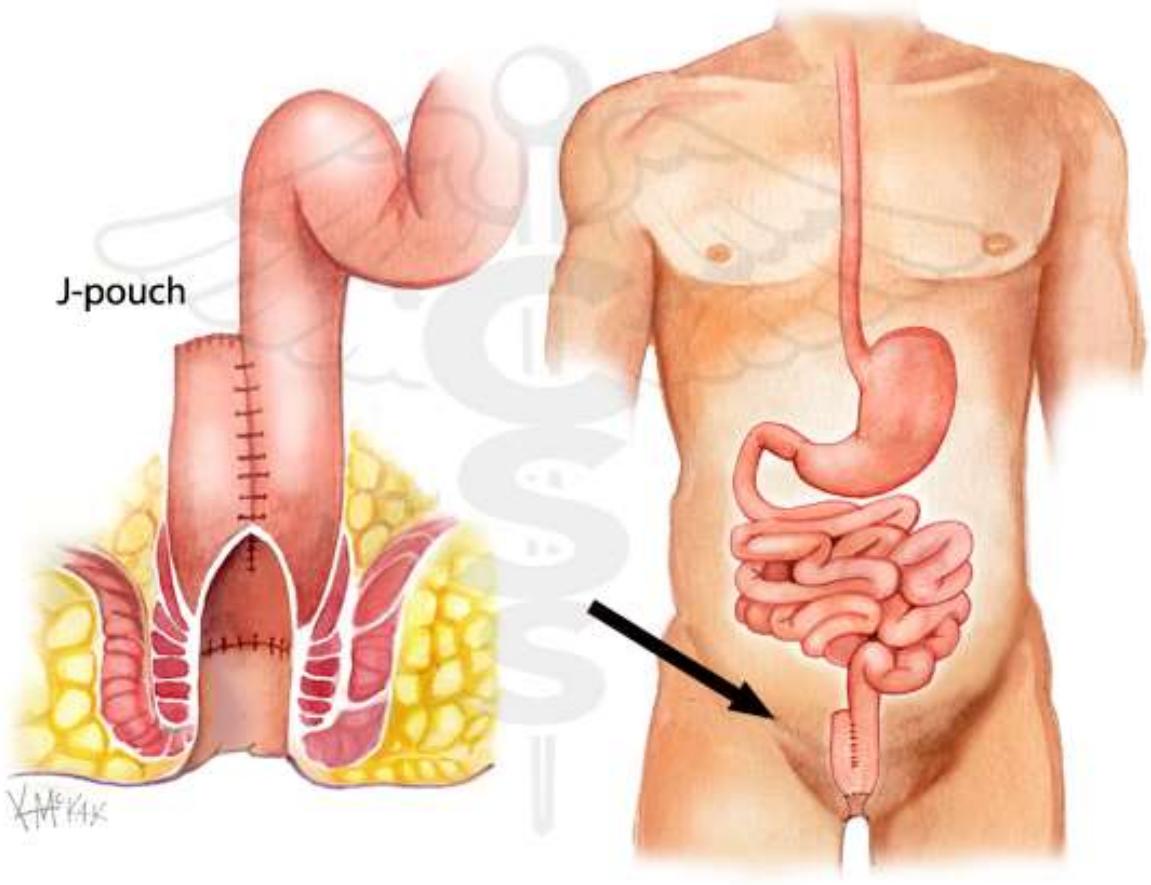


Microbial analyses of CD specimens could indicate that the ratio of *F Prausnitzii/E coli* should be used to evaluate the level of the dysbiosis in IBD patients and identify those at high risk for recurrence of CD

Chassaing. Gastroenterology 2011; 140: 1720-1728

Probióticos en Enfermedad inflamatoria intestinal

Proctocolectomía con reservorio y anastomosis ileoanal (IPAA)



VSL#3	*3 cepas de Bifidobacterium (B. longum, B. breve, B. infantis)* *4 cepas de Lactobacillus (L. casei, L. plantarum, L. acidophilus y L. delbrueckii subsp. bulgaricus), una cepa de Streptococcus salivarius subsp thermophilus.* Cada unidad de VSL#3 contiene 450 mil millones de bacterias liofilizadas viables

Probióticos en el tratamiento de la pouchitis/reservoritis

Tabla IV. Probióticos frente a la pouchitis.

Estudio	N	Duración	Probiótico	Control	Remisión Probiótico/Cont	P
Gionchetti 2002 [Mantenimiento: antibióticos - remisión][1]	40	9 meses	VSL#3	placebo	85%; 0% 17/20 vs 0/20 Tras STOP recidiva 17/17 a 4 meses	< 0,001
Mimura 2004 [Mantenimien antibióticos - r	36	12 meses	VSL#3	placebo	85%; 6%	< 0,001
Gionchetti 20 [Profilaxis postoperatoria]						
Shen 2005 [Mantenimiento: dependiente de antibióticos]	31	8 meses	VSL#3	abierto	19,4%	ns
Kuisma 2003 [Pouchitis aguda]	20	3 meses	*Lactobacillus GG*	placebo	0%; 0%	ns
Gionchetti 2007 [Pouchitis aguda]	29	4 sem	VSL#3	abierto	69%	P < 0,01

ECCO
Utilización VSL#3 tanto en el mantenimiento de la remisión inducida por antibióticos como en la profilaxis de la pouchitis

1 Mantenimiento pouchitis crónica. Remisión: 2 gr/día de rifaximina y 1 gr/día de ciprofloxacino. Mantenimiento: 1,8 x 10^{12} UFC VSL#3.
2 Mantenimiento pouchitis resistente al tratamiento o recidivante. Mantenimiento: 1,8 x 10^{12} UFC VSL#3.
3 Prevención desarrollo pouchitis en pacientes sometidos a anastomosis ileoanal como tratamiento de la CU.

Algoritmo manejo reservoritis

Reservoritis aguda

Durante 14 días
Ciprofloxacino 500 mg c/12 hs, o
Metronidazol 20 mg/kg/día, o
Enemas de Budesonida

1-2 exacerbaciones al año

Reservoritis crónica:
Persistencia de síntomas más de 4 semanas
Dependencia de antibióticos.
Tres o más exacerbaciones en un año.

Remisión

Descartar otras causas de síntomas. Veáse Tabla IV.

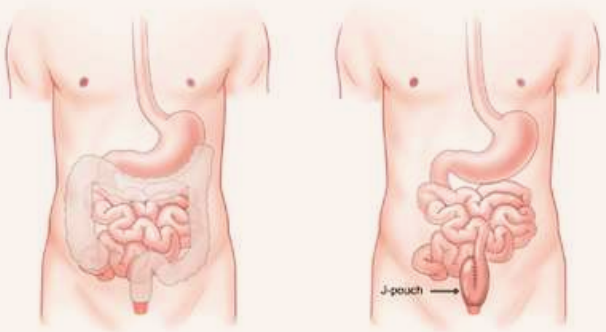
Tratamiento antibiótico 4 semanas.
Tratamiento antibiótico combinado.
Otros tratamientos.

Fallo

- Otros tratamientos.
- Resección del reservorio e ileostomía definitiva

Remisión:

Terapia de mantenimiento
- VSL#3
- Antibióticos.
- Otros tratamientos.



- VSL#3 (18×10^{11} de 8 cepas bacterianas durante 9 o 12 meses) ha mostrado su eficacia en el mantenimiento de la remisión inducida por antibióticos [EL1b, RG B]
- VSL#3 (9×10^{11}) también ha mostrado su eficacia en la profilaxis de la pouchitis [EL2b, RG C]

Probióticos en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Probióticos en colitis ulcerosa. Inducción de la remisión

Estudio	N	Duración	Probiótico	Control	Remisión Probiótico/Cont	P
Rembacken 1999	116	4 meses	Prednisona/Gentamicina + *E coli* Nissle (Mutaflor®)	Prednisona/Gentamicina (Mesalazina 1,5 gr/d)	68%; 75%	Equivalente a 5ASA? Efecto de pred
Guslandi 2003	25	4 semanas	*S boulardi* (Ultralevura 250 mg ®/8)	Abierto	68%	
Bibiloni 2005	34	6 sem.	VSL#3	Abierto	63%	
Sood 2009 [1]	147	12 semanas	VSL#3	Placebo	42,9% (VSL#3) vs 15,7% placebo	P < 0,001
Tursi 2010 [2]	144	8 semanas	VSL#3	Placebo	Mejora de UCDAI: 60,5%	Resp endoscópica y REM n.s. p < 0,017
Miele 2009 [3]	29	1 mes	VSL#3	Placebo	92% 36,4%	P < 0,001
Huynh *et al.* 2009	13	8 sem.	VSL#3	Abierto	56%	

niños

1 Estudio multicéntrico doble ciego y controlado con placebo. CU leve-moderada. 3,6 x 10^{12} UFC VSL#3 (12 semanas).
2 Estudio multicéntrico doble ciego y controlado con placebo. CU recidivante tratados con 5 ASA o IMM. 3,6 x 10^{12} UFC VSL#3 (8 semanas).
3 0,45 x 10^{12} UFC- 1,8 x 10^{12} UFC VSL#3 (4 semanas).

Probióticos en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Probióticos en colitis ulcerosa. Mantenimiento de la remisión

Estudio	N	Duración	Probiótico	Control	Remisión Probiótico/Cont	P
Rembacken 1999	116	12 meses	*E coli* Nissle (Mutaflor®)	(Mesalazina 1,2 gr/d)	26%; 25% iiii	Tasas de recidiva similares a placebo
Kruis 1997	120	3 meses	*E coli* Nissle (Mutaflor®)	(Mesalazina 1,5 gr/d)	84%; 89%	Equivalencia a 5 ASA
Kruis 2004	327	12 meses	*E coli* Nissle (Mutaflor®)	(Mesalazina 1,5 gr/d)	64%; 66%	Equivalencia a 5 ASA
Venturi 1999 [1]	20	12 meses	VSL#3	Abierto	75% 15/20	
Ishikawa 2003	21	12 meses	Leche fermentada con *Bifidobacterium*	Placebo	73%; 10%	P=0,018
Miele 2009 Pacientes pediátricos	29	12 meses	VSL#3	Mesalamina	79,6%; 26,7%	P=0,014

1 Estudio piloto VSL#3 como tto mantenimiento en pacientes con CU en REM que presentaban alergia o intolerancia a sulfasalazina y mesalazina. Mantenimiento: 1,8 x 10^{12} UFC VSL#3 (12 meses).

Probióticos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Probióticos en la enfermedad de Crohn

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

Transplante de microbiota fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

"…la evidencia disponible es insuficiente para recomendar el TMT en EII, y este solo debe plantearse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados…"

fin