



VNiVERSIDAD D SALAMANCA

E. U. de Enfermería y Fisioterapia

GRADO EN ENFERMERÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

Tipo de trabajo:

Trabajo de revisión bibliográfica

Título:

Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal: efectividad
de prebióticos y probióticos

Estudiante:

Claudia Brime Holgado

Tutor:

Susana González Manzano

Salamanca, 6 de mayo de 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1 ETIOLOGÍA DE LA EII	2
2.2 ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA.....	5
2.3 ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES CON EII.....	6
2.4 MICROBIOTA	10
2.5 PROBIÓTICOS.....	12
2.6 PREBIÓTICOS	14
3. OBJETIVOS	15
4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	16
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	24
7. BIBLIOGRAFÍA	25

ABREVIACIONES

ABREVIACIÓN	SIGNIFICADO
AGCC <i>B. breve.</i>	Ácidos grasos de cadena corta <i>Bifidobacterium breve</i>
CARD15	Caspase-Activation Recruitment Domain 15
CEIs	Células del epitelio intestinal
CU	Colitis ulcerosa
DLG5	Drosophila Discs Large Homologue 5
EC	Enfermedad de Crohn
EcN	<i>Escherichia coli</i> Nissle
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
FOS	Fructooligosacáridos
GBF	Alimentos hechos de la capa de aleurona, escutelo y germen de cebada germinada
GOS	Galactooligosacáridos
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
IBD5	Inflammatory Bowel Disease 5
<i>Lactobacillus</i> GG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
MEP	Malnutrición energético-proteica
OF-IN	Oligofruktosa enriquecida con inulina
<i>S. boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
TNBS	Ácido trinitrobenceno sulfónico
Tto	Tratamiento
VSL#3	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus</i> <i>delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium Breve</i> y <i>Streptococcus</i> <i>salivarius</i> subespecie <i>thermophilus</i>

1. RESUMEN

La Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de patologías de etiología desconocida y de curso crónico que afectan al tubo digestivo, mediadas inmunológicamente y en la que factores genéticos confieren susceptibilidad para el padecimiento de la enfermedad.

Según el lugar de afectación del intestino y la forma de expresión clínica, estas enfermedades se dividen en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, aunque comparten numerosos síntomas siendo comunes el dolor y distensión abdominal, la diarrea, rectorragias, anemia y pérdida de peso, siendo este último causado principalmente por la malnutrición.

El objetivo del tratamiento consiste en reducir la respuesta inmunológica exacerbada del organismo, controlar la inflamación y restaurar el estado nutricional.

Los probióticos son microorganismos vivos, que administrados en la cantidad adecuada, incrementan la función de la barrera epitelial intestinal e inhiben citoquinas proinflamatorias. Los prebióticos son compuestos de alimentos no digeribles, que llegan al intestino y son fermentados selectivamente provocando cambios en la composición o actividad de la microbiota intestinal.

La intervención nutricional con el uso de prebióticos y probióticos, que modulan la microbiota, ofrece la oportunidad de influir en la salud del huésped, desde el punto de vista tanto microbiológico como inmunológico y ha resultado ser una buena alternativa terapéutica para mejorar la calidad de vida de los pacientes con colitis ulcerosa. El efecto de los mismos en la enfermedad de Crohn está aún por dilucidar.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ETIOLOGÍA DE LA EII

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico recurrente, de etiología desconocida, en la que se produce una activación inapropiada y sostenida del sistema inmune de la mucosa intestinal, contra elementos ambientales, como la flora comensal, en individuos genéticamente predispuestos (1). Esta enfermedad cursa con inflamación y ulceración del tracto gastrointestinal.

Entre los factores implicados en el desarrollo de esta patología, se encuentran los siguientes:

Genes. La susceptibilidad genética es heredada de forma poligénica compleja y es más importante en la enfermedad de Crohn (EC) que en la colitis ulcerosa (CU) (2).

Los estudios de asociación a través del genoma (GWAS) han identificado alrededor de 100 genes asociados a la susceptibilidad de padecer esta enfermedad. Estos genes se pueden clasificar en 3 grupos (3):

- Genes implicados en el reconocimiento bacteriano
- Genes implicados en la respuesta inmune adaptativa
- Genes implicados en la permeabilidad de la barrera intestinal

En la tabla 1 se clasifican los genes implicados en la susceptibilidad de padecer EC o CU, según el mecanismo inmune alterado.

Mecanismo inmune alterado	Gen implicado (mutación, SNP)	Susceptibilidad a EII
PRRs*: -Receptor de la pared bacteriana -Reconocimiento LPS** -Autofagia	CARD15(R702W, G908R Y 1007fs), CARD4 TLR4 (Asp299Gly), DEFAS ATG16L1, IRGM, CARD15	EC
Respuesta inmune adaptativa	ILR23 STAT3, JACK2 IBD3 IL10 MST1(rs3197999)	EC Y CU
Permeabilidad de la barrera intestinal	IBD5, DLG5, ITLN1, XBP OTC1(1675C/T), OTC2 (207G/C) MDR1,MALB1, CDH1,HNF4A	EC EC Y CU CU

*PRRs: reconocimiento bacteriano **LPS: lipopolisacárido

Tabla 1. Genes implicados en la respuesta inmune que predisponen a EC y CU. Adaptación de Ortiz-Suarez S, et al.,2014 (3).

Entre los genes implicados se encuentran el CARD15 (Caspase-Activation Recruitment Domain 15) en el cromosoma 16, DLG5 (Drosophila Discs Large Homologue 5) en el cromosoma 10 o el locus IBD5 (Inflammatory Bowel Disease 5) en el cromosoma 5 (3).

Factores ambientales. En estos individuos genéticamente predispuestos, diversos factores de riesgo ambientales desencadenarían la respuesta inmune anormal. Entre estos, se encuentra el tabaco, infecciones, toma de anticonceptivos, apendicetomía, el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y se ha visto que la dieta tiene un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Dietas con alto contenido en sacarosa, hidratos de carbono refinados y bajo contenido en fibra, aumentan el riesgo de padecer EII, particularmente EC (2,3).

Microbiota intestinal. La flora intestinal es un requisito y posiblemente un factor central para el desarrollo de EII, así variaciones en la composición de la flora comensal (disbiosis) podrían estar en parte relacionadas con la reacción anómala del sistema inmunitario gastrointestinal frente a la misma (2,4). Varios argumentos vinculan la microbiota intestinal con la patogenia de la EII, entre los que destacan la reactividad inmunológica contra la flora entérica en pacientes con EII, el hecho de que las lesiones aparezcan en lugares con mayor exposición bacteriana, la atenuación de la EII en modelos animales cuando se encuentran en condiciones exentas de bacterias, y los efectos fisiológicos de la microbiota en la estructura mucosa y en el desarrollo inmune (5).

Respuesta inmunológica. En condiciones normales, ante la exposición de los numerosos microorganismos que componen la microbiota, el sistema inmunológico intestinal, actúa mediante ajustes adaptativos que conducen a la inhibición de la respuesta inflamatoria, en la EII se pierde esa capacidad de adaptación y por tanto la tolerancia a las bacterias comensales. La respuesta inmunológica exacerbada y mantenida es la causante de la destrucción tisular y la inflamación intestinal (2).

El punto clave en la producción o no de la respuesta inflamatoria, es la célula presentadora de antígenos (célula dendrítica y macrófagos), capaz de activar a los linfocitos efectores, o por el contrario inducir mecanismos reguladores para la tolerancia o no respuesta ante bacterias comensales de la flora intestinal (1). Estas células, son

responsables de la producción de una citocina, la IL-23 muy relevante en la patogenia de la EC, ya que actúa amplificando de forma importante la cascada inflamatoria (5). En la EII las células presentadoras de antígenos segregan sustancias que conducen a la maduración de los linfocitos T indiferenciados, en linfocitos colaboradores (Th) tipo 1 o tipo 2, estos a su vez producen diversas citocinas de amplia actividad inflamatoria. Esta respuesta está intensificada debido a la disminución de IL-10 que activa a los linfocitos T supresores, T colaboradores tipo 3 y T reguladores tipo 1 que poseen propiedades antiinflamatorias y por tanto confieren tolerancia (2).

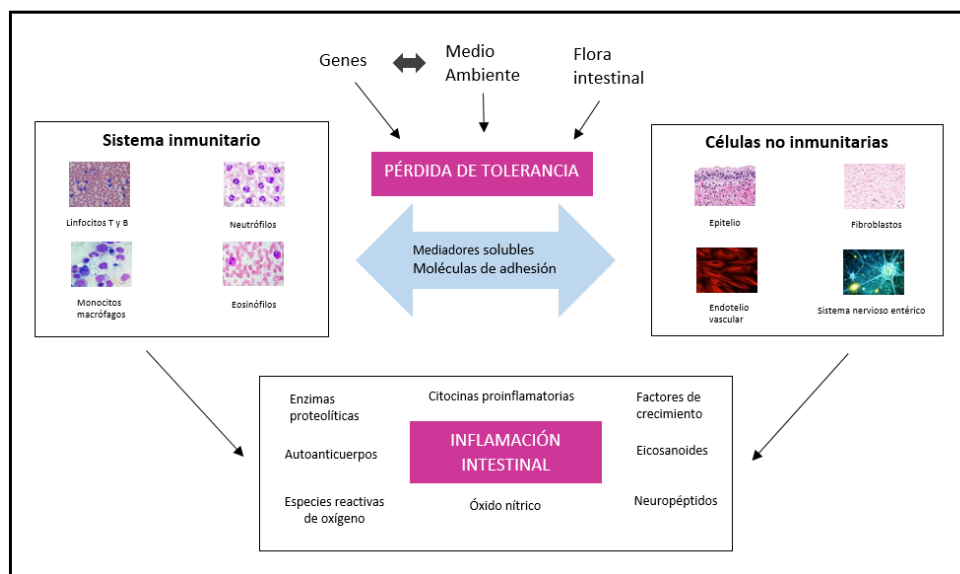


Figura 1. Activación incontrolada del sistema inmunitario intestinal asociada a la EII. Adaptación Menchén L, 2016 (4).

La interacción de determinados factores medioambientales en combinación con bacterias propias de la flora intestinal comensal en personas genéticamente susceptibles, desencadenan la activación incontrolada del sistema inmunitario intestinal, esto se denomina “pérdida de tolerancia”. Esta activación anormal del sistema inmunitario es responsable de que tanto células inmunitarias como células de la mucosa intestinal y CEIs (células del epitelio intestinal) liberen numerosas moléculas responsables de la inflamación y del daño tisular (Figura 1). En este fenómeno de pérdida de tolerancia cabe destacar el papel de la citocina IL-10, que cumple un papel fundamental en la finalización de la respuesta inmunitaria e inflamatoria, y por tanto en el desarrollo de tolerancia. Esta molécula está implicada en la inhibición de la síntesis de numerosas citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-2, IL-6, IFN γ , por parte de células de la estirpe inmunitaria, como los linfocitos y los macrófagos (4).

2.2 ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

La EII comprende varias enfermedades en las que la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son las dos principales agrupaciones, cada una de ellas con diferentes formas de expresión clínica o fenotipos (diversidad en cuanto a localización y extensión de la afectación, formas de presentación clínica, patrones evolutivos y respuesta a diferentes tratamientos) (2).

En la colitis ulcerosa el proceso inflamatorio es de tipo ulcerativo, afecta exclusivamente a la capa mucosa y submucosa del colon, sin dañar la capa muscular. Se inicia en el recto (proctitis ulcerosa) y de forma continua y simétrica, se extiende proximalmente, en una longitud variable a otros segmentos del colon. Generalmente cursa con brotes agudos (2,6).

En la enfermedad de Crohn cualquier tramo del tubo digestivo puede estar afectada, desde la boca hasta el ano, si bien, aparece más frecuentemente en el íleon distal y el colon ascendente. El proceso inflamatorio aparece de forma focal, segmentaria, asimétrica, discontinua y es transmural, es decir, puede afectar a todas las capas de la pared del tubo digestivo, desde la mucosa a la serosa, con la consiguiente aparición de estenosis, fisuras, fístulas o abscesos (2,4,6,7).

Ambas enfermedades evolucionan con periodos de brotes o agudización, de gravedad variable y periodos de remisión o inactividad que se alternan cíclicamente, pero su curso es impredecible. Estas enfermedades también tienen en común la clínica, cursan con diversos síntomas tanto intestinales como extraintestinales.

- Intestinales: diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, rectorragia, tenesmo o urgencia defecatoria, aparición de fístulas o abscesos.
- Extraintestinales: pérdida de peso, retraso de crecimiento, osteoporosis, ulceraciones en la boca, uveítis, lesiones dérmicas y hepáticas, artritis periférica, anemia, que son más comunes en la CU que en la EC (2,4,6,7).

Entre las complicaciones que pueden generar estas enfermedades, se encuentran: megacolon tóxico, perforación de colon, aparición de fístulas y abscesos (características de la EC). Además, tienen una morbilidad y mortalidad significativas y aumentan el riesgo de padecer cáncer colorrectal (3).

Epidemiología. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica que afecta a una de cada doscientas cincuenta personas en Europa (8). La prevalencia de EII ha aumentado rápidamente en Europa y América del Norte y se prevé que aumente en el resto del mundo (9). La incidencia en España es de unos 15 nuevos casos/100.000 habitantes-año; esta cifra equipara la incidencia de EII en España a la descrita en los países del norte de Europa (10).

Diagnóstico. Se valoran los síntomas y signos clínicos y se establecen criterios radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos (7).

Tratamiento. El objetivo primario del tratamiento es reducir la respuesta inmunológica exacerbada y mantenida con la intencionalidad de curar las lesiones intestinales. Como los síntomas y signos de la enfermedad son producidos por la inflamación intestinal, el control de ésta permite reducir el sufrimiento de los pacientes y mejorar su calidad de vida (2).

2.3 ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES CON EII

Como se ha mencionado con anterioridad, la dieta desempeña un papel importante en el desarrollo y progresión de la EII. La EC y la CU, así como el tratamiento de las mismas, van a repercutir en el estado nutricional del paciente (3).

Existe una alta prevalencia de malnutrición en pacientes con EII, que se desarrolla como consecuencia de diferentes factores (Figura 2), el principal es la restricción dietética, la cual llevan a cabo los pacientes para tratar de aliviar los síntomas de la enfermedad. El aparato digestivo está lesionado, por tanto, los nutrientes no se absorben correctamente, además la inflamación, característica de la enfermedad, aumenta el metabolismo y el catabolismo proteico en el musculo esquelético y el tejido conectivo (2,7,11). Un factor importante de la malnutrición en estos pacientes, es la anorexia provocada por la liberación de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 y la IL-6 (7,12).

La malnutrición energético-proteica (MEP) se debe más a la anorexia que presentan estos pacientes que a la pérdida de nutrientes por el aparato digestivo lesionado, puesto que la inflamación de la mucosa intestinal por sí misma es pocas veces lo suficientemente importante como para producir una malabsorción clínicamente significativa (7,12). La malnutrición energético-proteica (MEP) y la deficiencia en otros nutrientes no energéticos como vitaminas y minerales, se observa con frecuencia

en la EII, ya que hasta un 85% de pacientes adultos con EII moderada-grave sufre este problema (13,14).

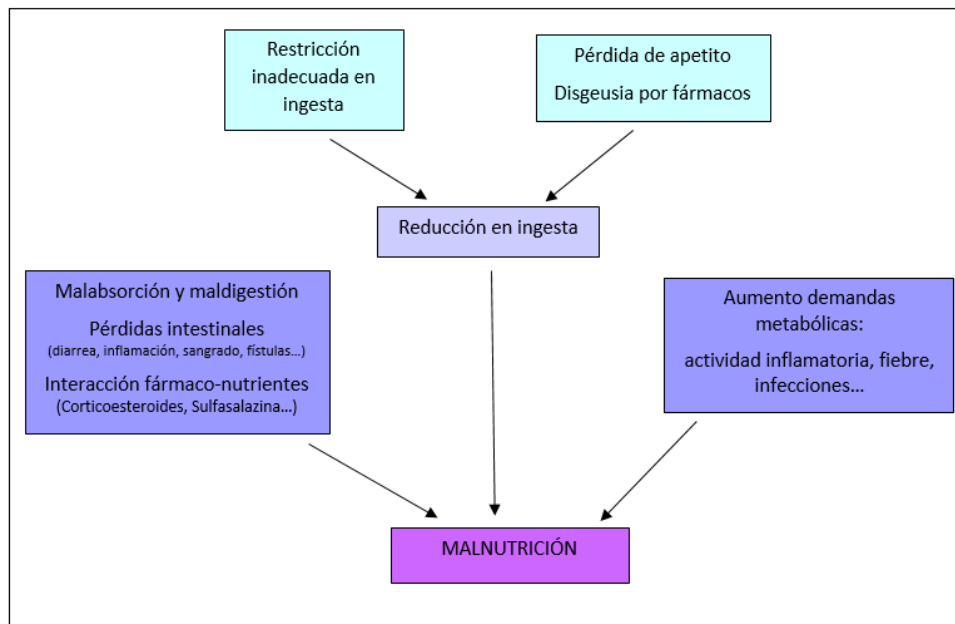


Figura 2. Causas de la malnutrición energético-proteica. Adaptación de Ballesteros-Pomar MD, et al.,2010 (11).

Esta desnutrición empeora el pronóstico de la enfermedad, pues altera el sistema inmune, retrasa la reparación y cicatrización de las mucosas y disminuye la funcionalidad del paciente (15).

La intensidad de la deficiencia nutricional aumenta en relación con la extensión y la localización de la EII, la intensidad del brote, la duración de la evolución de la enfermedad o la presencia de complicaciones. Estas deficiencias ocurren con mayor frecuencia en la EC que en la CU, debido a que en la EC los brotes son menos intensos, pero más insidiosos (2,7,14).

Déficit de vitaminas. Se han descrito deficiencias en distintas vitaminas. La deficiencia de vitamina B12 puede deberse a la enfermedad, al tratamiento quirúrgico de la misma, por la resección del íleon distal o al sobrecrecimiento bacteriano (13). Las manifestaciones clínicas pueden ser muy sutiles o incluso pasar inadvertidas. Principalmente provoca alteraciones digestivas, neurológicas y sintomatología anémica; suelen ser tardías, y cuando se encuentran concentraciones séricas disminuidas de B12, los pacientes se encuentran aún asintomáticos (2). Se ha determinado que estas enfermedades pueden cursar con deficiencia en vitamina D, que se correlaciona con el grado de osteopenia y osteoporosis, esto ocurre especialmente en casos de larga evolución y con largos periodos de actividad inflamatoria (12,14). Es

también frecuente encontrar en estos pacientes, deficiencias de ácido fólico, sobre todo en aquellos pacientes tratados con sulfasalazina, y en menor medida deficiencias en otras vitaminas como la A, C, E, y K (2).

Déficit de minerales. Entre ellos el déficit de hierro debido a las rectorragias es probablemente el déficit mineral más común en la EII, también se ha detectado deficiencia de otros minerales como el cinc, el selenio y el magnesio (13).

Las deficiencias nutricionales se manifiestan clínicamente como pérdida de peso corporal, retraso de crecimiento y del desarrollo en niños y adolescentes, astenia, anemia, diarrea, edema, calambres musculares, osteoporosis, con pérdida de densidad ósea, atrofia de las vellosidades intestinales, alopecia, hipogonadismo, rash cutáneo, debilitamiento del sistema inmune y aumento de la morbi-mortalidad y del riesgo quirúrgico (7).

La prevalencia de osteoporosis en la EII alcanza el 45% y es más frecuente en la EC que en la CU. Puede estar provocada por la actividad inflamatoria propia de la enfermedad, el uso de esteroides, el bajo peso corporal, la hipoalbuminemia, el déficit de vitamina D o la deficiencia de calcio, ya que estos pacientes tienden a restringir el consumo de productos lácteos y por ende el consumo de dicho mineral (13).

Además, en la EII el riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos esta aumentado, no solo debido a las citocinas proinflamatorias, sino también debido a la deficiencia nutricional de vitamina B12, ácido fólico y piridoxina, factores que aumentan la producción de homocisteína, un factor de riesgo de tromboembolismos arteriales y venosos (2).

Consejo dietético. Durante los brotes de actividad de la EII, la ingesta oral puede empeorar los síntomas, porque aumenta la actividad peristáltica y secretora del intestino. El “reposo intestinal” fue durante años esencial en el tratamiento de la EII, sin embargo, hoy en día la dieta absoluta o con sueroterapia intravenosa debe considerarse como mala práctica, debido a que no mejora el curso de la enfermedad y empeora la situación nutricional de estos pacientes, que ya tienen un riesgo de desnutrición (11,13).

A menudo, los pacientes llevan a cabo una dieta restrictiva con el objetivo de disminuir la sintomatología, sin embargo, el empeoramiento de un síntoma tras la ingestión de un alimento en concreto, suele ser casual (13). Teniendo en cuenta el riesgo de

desnutrición de estos pacientes, y para prevenir los déficits nutricionales, se recomienda que los pacientes eviten solo aquellos alimentos que aumenten los síntomas de forma reiterada y sistemática (13).

Los pacientes con EII suelen restringir los productos lácteos de su dieta, debido a la presencia de síntomas gastrointestinales de la enfermedad y el deseo de aliviarlos, esto, supone un mayor riesgo de ingestas deficitarias en calcio (16). No existe ningún fundamento científico para restringir el consumo de lácteos en estas enfermedades, ya que, no existe ningún componente en la leche capaz de producir inflamación intestinal, desencadenar un brote o provocar la enfermedad (13). Sin embargo, existe una alta prevalencia de malabsorción de lactosa en pacientes con EII, incluso en las fases de remisión de la enfermedad, esto se debe a una disminución de la actividad de la lactasa por la inflamación del intestino característica de estas enfermedades. La malabsorción de la lactosa es distinta en pacientes que padecen EC y CU, siendo los pacientes con EC más propensos a la malabsorción de la lactosa que aquellos con CU, lo que puede explicarse por la afectación del intestino delgado (17,18). No obstante, la mala digestión de la lactosa no suele ser absoluta y la mayoría de personas que tienen déficit de lactasa suelen tolerar pequeñas cantidades de lácteos repartidas a lo largo del día y aunque la leche sea mal tolerada, pueden consumir otros productos como el yogur y el queso curado, ya que su contenido en lactosa es muy bajo. Por otra parte, los microorganismos del yogur proporcionan lactasa, que compensa en parte la falta endógena de la misma (2,13). Además, se debe de tener en cuenta que esta restricción tiene un impacto desfavorable, ya que los lácteos son una importante fuente de calcio, siendo su consumo una de las medidas preventivas para reducir la osteoporosis que aparece frecuentemente ligada a estas enfermedades (16,17).

En cuanto a la restricción de fibra dietética durante los brotes de enfermedad, deben evitarse las fibras insolubles, ya que aumentan la masa fecal, lo que puede contribuir a la obstrucción intestinal en la EC con estenosis o dañar la mucosa del colon en la CU grave o extensa. Por otro lado, el consumo de fibra soluble resulta beneficioso, ya que es fermentada en el colon produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que se encuentran disminuidos en los pacientes con EII sobre todo en la CU y que favorecen el crecimiento de bacterias intestinales y colonocitos (13,19). El consumo de fibra soluble solo debe restringirse en aquellos pacientes en los que el consumo de la misma, aumente la sensación de flatulencia y el dolor abdominal, empeorando los síntomas de

la enfermedad, ya que esta fibra, produce gases, que aumentan la distensión abdominal (12,13). También debe restringirse el consumo de fibra en los brotes de la CU, ya que, durante la misma, existe un crecimiento de bacterias como *Lactobacillus* y *Streptococcus*, productoras de ácido láctico, por lo que la fermentación de la fibra producirá más lactato que butirato, lo que lesiona aún más la mucosa intestinal (13).

Durante la fase de remisión o mantenimiento se recomienda a los pacientes que lleven a cabo una alimentación equilibrada, que aporte alimentos variados en cantidades adecuadas a los requerimientos y condiciones personales, rica en proteínas y con la energía necesaria para restaurar, o en su caso, mantener el peso corporal, evitando la malnutrición y las consecuencias negativas que esta genera en el curso de la enfermedad (7).

Se deben incorporar suplementos específicos cuando existan deficiencias de vitaminas y minerales, sobre todo en aquellos que presenten déficit de ácido fólico, con el objetivo de prevenir fenómenos tromboembólicos (7,12).

Nutrición enteral en la EC. En la EC la nutrición enteral (NE), ya sea vía oral, por sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía podría ser efectiva para inducir la remisión clínica en los brotes de la enfermedad (7). Se desconoce el mecanismo de acción exacto de la nutrición enteral, pero se piensa que el beneficio puede deberse a los cambios que esta produce en la flora intestinal, a la disminución en la asimilación de antígenos procedentes de la dieta, al descenso en la expresión de citocinas inflamatorias como IL-6 o IL-8 (por la administración en la NE de prebióticos o de ácidos grasos con actividad antiinflamatoria) o al aporte de micronutrientes, que benefician al intestino enfermo reparando las lesiones mucosas (7,11,12,14).

En cuanto a la influencia de la nutrición enteral en la CU la información es escasa y no se han encontrado resultados beneficiosos (20).

2.4 MICROBIOTA

El intestino humano es un ecosistema muy complejo, que contiene diversidad de microorganismos pertenecientes a más de 500 especies, denominados microbiota intestinal, esencial para la absorción de nutrientes y el mantenimiento de la salud en general (2,21). Se sabe, que la proporción de células bacterianas intestinales y células del cuerpo humano es de aproximadamente 1 a 1 (22).

La microbiota intestinal vive en estrecha unión entre los microorganismos que la conforman y con el huésped, esta relación es de tipo simbiótico y comienza en el nacimiento asegurando la salud del mismo (22). Cuando se altera la homeostasis en el epitelio intestinal, la misma flora comensal puede comportarse como patógeno, provocando la respuesta inflamatoria (5).

Las comunidades de la microbiota intestinal residen sobre la mucosa digestiva del huésped como biopelículas, es decir se adhieren a una superficie y entre sí y están recubiertas por una matriz extracelular de polisacáridos. El modo de crecimiento de la biopelícula permite retener agua, proteger contra sustancias antimicrobianas y contra enzimas (22).

Entre estos microorganismos se reconocen cuatro divisiones o filos de bacterias: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*. También las *Arqueas*, *hongos* y *protozoos*, forman parte del ecosistema intestinal, aunque se estima que tan solo representan el 1% de la población total. En la microbiota intestinal predominan *Firmicutes* y *Bacteroidetes* que representan hasta el 99% de este ecosistema (23,24).

La distribución de las especies varía de un individuo a otro, influyendo en ello tanto la predisposición genética, la forma de nacimiento, el tiempo de gestación, las condiciones del medio ambiente y el estilo de vida, aunque es la dieta uno de los condicionantes más importantes en la composición de la microbiota autóctona (24,25).

En el duodeno la microbiota es escasa debido a que aún permanece la acidez estomacal, que impide el crecimiento de microorganismos, así como la bilis, que resulta tóxica para numerosas bacterias, y el jugo pancreático. En cambio, en el íleon, la concentración de microorganismos aumenta de forma importante hasta llegar al intestino grueso, que alberga un mayor número y diversidad de microorganismos, debido al pH cercano a la neutralidad, la disponibilidad de nutrientes y el tránsito lento de los mismos (23,26).

La microbiota autóctona cumple diversas funciones, entre las que destacan: el efecto protector frente a patógenos, ya que impide el asentamiento de microorganismos patógenos mediante diversos mecanismos, función trófica, puesto que controla la diferenciación de las células epiteliales intestinales (CEIs) y suministro de nutrientes esenciales a partir de la fermentación de residuos no digeribles en la dieta (23,25).

La EII se caracteriza por presentar disbiosis, es decir, un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal. La disbiosis es consecuencia no solo de la inflamación, puesto que se ha visto que en ausencia de inflamación también existe disbiosis, sino que está vinculada también con la genética. Algunos de los cambios que se producen en la microbiota son: un aumento en el número de *Actinobacterias* y *Proteobacterias* (*Escherichia coli* y *Klebsiella*), un descenso de *Firmicutes* (*Lactobacillus* y *Clostridium*, con excepción de los géneros *Ruminococcus* y *Enterococcus*, que se encuentran aumentados) y variaciones en *Bacteroidetes*. *Enterococcus*, *E.Coli*, *Klebsiella* y *Ruminococcus* están asociados a la patogenia de la enfermedad, estos últimos, tienen la capacidad de degradar mucinas intestinales, lo que podría alterar la barrera epitelial intestinal. Al contrario, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son microorganismos protectores y se ha demostrado como miembros de la familia de los *Clostridium* son potentes fuentes de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato (3,5).

Microbiota y nutrición. Como ya se ha dicho anteriormente, la dieta tiene una gran influencia sobre la microbiota intestinal, así, en aquellos que consumen altas cantidades de proteína y grasa, el filo bacteriano *Firmicutes* es el más representativo, por el contrario, en aquellos que consumen altas cantidades de hidratos de carbono, predominan mayoritariamente *Bacteroidetes* (22).

Microbiota y EII. La pérdida de tolerancia del sistema inmunitario gastrointestinal frente a antígenos de la flora comensal constituye, al menos en parte, el factor desencadenante esencial para el desarrollo de la EII.

2.5 PROBIÓTICOS

Probióticos se refiere a microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas (dosis eficaz) ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped más allá de aquellos que son inherentes a la nutrición básica (1,21,25). Las cepas o combinaciones de cepas tienen que demostrar efectos beneficiosos concretos sobre la salud en estudios en humanos (27).

Para producir los efectos beneficiosos sobre el huésped no es necesario que colonicen el órgano diana, pero sí deben llegar vivos y activos en la cantidad suficiente como para modificar la composición o cantidad de los microorganismos que allí residen. Los

factores que influyen en la viabilidad de estos, son tanto intrínsecos del probiótico, como dependientes del huésped (27).

Los factores extrínsecos más importantes que afectan a la supervivencia de los probióticos son los siguientes: el pH, derivado del proceso de fermentación, el oxígeno disuelto (especialmente para bifidobacterias), las interacciones antagónicas entre especies, la composición química del medio de cultivo, la concentración final de azúcares, las prácticas de inoculación (momento adecuado para el agregado del cultivo probiótico), la temperatura y duración de la fermentación así como las condiciones de almacenamiento del producto (28).

Las especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son las más utilizadas como probióticos, aunque también se utiliza *Escherichia coli* Nissle y la levadura *Saccharomyces boulardii*, así como algunas de las especies de *Enterococcus*. Asimismo se usan probióticos de varias cepas (27).

En la Figura 3, se explican los distintos mecanismos de la actividad probiótica, que son los siguientes: tienen un efecto competitivo contra otras bacterias (exclusión competitiva), producen sustancias antimicrobianas (bacteriocinas), bloquean la unión de toxinas a receptores de la superficie de las células epiteliales intestinales (CEIs), incrementan la función de la barrera epitelial intestinal restaurando las uniones intercelulares estrechas, estimulan la producción epitelial de mucina, acidifican el pH para crear un ambiente desfavorable para los patógenos, inducen mecanismos celulares antiinflamatorios ya que inhiben citoquinas proinflamatorias, bloqueando la activación de un factor transcripcional clave en la cascada inflamatoria, el NF- κ B y poseen un efecto inmunomodulador mediante la inducción de linfocitos T reguladores, esenciales en el mantenimiento de la tolerancia a través de la síntesis de moléculas como IL-10 y TGF- β que inhiben la presentación antigénica y activan linfocitos T efectoros (4,25,29).

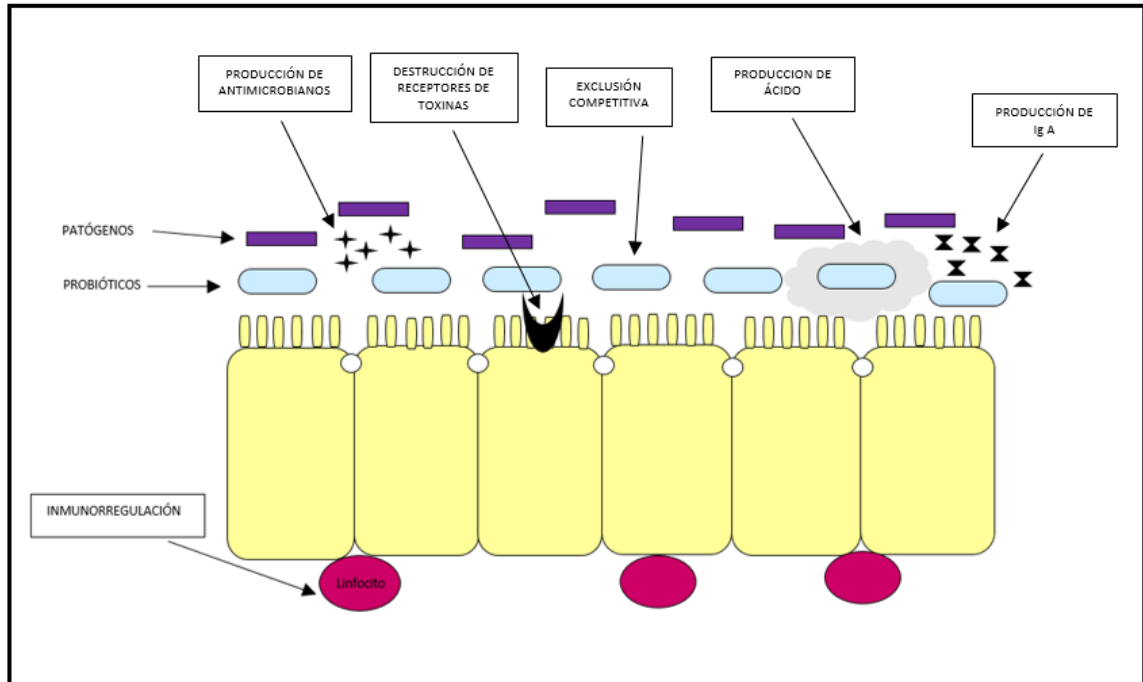


Figura 3. Mecanismo de actividad probiótica. Adaptación de Olveira G, et al.,2016 (27).

Probióticos en la EII: Además de los beneficios generales relacionados con la promoción de la “salud digestiva”, los probióticos pueden tener un efecto positivo estimulando un sistema inmune más saludable. Hay que tener en cuenta que, aunque son generalmente seguros, usados en ciertos pacientes como inmunocomprometidos, puede aumentar el riesgo de sepsis y otras complicaciones (29).

2.6 PREBIÓTICOS

Los prebióticos son componentes de los alimentos no digeribles (oligo- y polisacáridos), que llegan al colon y son fermentados por microorganismos autóctonos, originando energía, metabolitos y micronutrientes y estimulando el crecimiento selectivo y/o actividad de determinadas especies beneficiosas de la microbiota intestinal (principalmente, bifidobacterias y lactobacilos) confiriendo beneficios para la salud del individuo (21,26). Esta definición se solapa con la de fibra dietética, un término más amplio que se utiliza para denominar a diversos carbohidratos no digeribles ni absorbidos en la parte alta del tubo digestivo, que pueden ser fermentados por la microflora colónica.

Algunas de estas fibras, cumplirían los criterios para ser considerados prebióticos (inulina, FOS y GOS), sin embargo, otras pueden servir como sustrato general de las bacterias colónicas, por lo que no podrían considerarse en sentido estricto como prebióticos (19,21,25,27).

La fibra soluble es la que más nos interesa desde el punto de vista de fermentabilidad, ya que, al llegar al colon sufre un proceso de fermentación por parte de las bacterias, que producen ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que es la principal fuente de energía de las CEIs. Además, este proceso beneficia a la microbiota intestinal, porque favorece el crecimiento de especies beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, impidiendo el crecimiento de otras como *Escherichia coli* o *Clostridium* (19).

Mecanismos de acción de prebióticos. Los prebióticos, al ser fermentados en el colon, dan lugar a ácidos grasos de cadena corta, como el ácido acético, propiónico y butírico, que reducen el pH colónico, lo que dificulta el crecimiento de microorganismos patógenos, tienen un papel trófico como nutriente para los colonocitos, lo que favorece la reparación del epitelio intestinal inflamado en la EII, inhiben las citoquinas proinflamatorias y suprimen la activación del factor nuclear NF- κ B (30). Además, los prebióticos tienen otros efectos beneficiosos, ya que intervienen en el metabolismo de las grasas, mejoran la inmunidad del huésped, aumentan la producción de IgA y modulan la producción de citoquinas (31).

El término simbióticos se refiere a aquellos productos que contienen combinaciones apropiadas de probióticos y prebióticos. En un sentido más estricto este concepto haría referencia exclusivamente a aquellas combinaciones en las que el prebiótico beneficiase selectivamente a un probiótico en particular, por ejemplo, la combinación de *Lactobacillus sporogens* + fructooligosacaridos (21,25).

3. OBJETIVOS

El objetivo es realizar una revisión sobre diferentes estudios que relacionan el uso de probióticos y prebióticos y la posible remisión de la sintomatología de pacientes con EII.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal, microbiota intestinal, probióticos y prebióticos consultando las bases de datos electrónicas PubMed, SciELO, Web of Science, Scopus y CSIC. Además, se realizó una búsqueda manual consultando la bibliografía de los artículos seleccionados. Las palabras clave utilizadas fueron: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, prebiótico y probiótico, utilizadas en

diferentes combinaciones. Los artículos de interés se buscaron con fechas de publicación entre 2009 y 2019, aunque se han incluido algunos ensayos publicados con anterioridad que contenían información relevante. Se seleccionaron únicamente ensayos clínicos publicados tanto en español como en inglés.

5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Probióticos en EII

Entre los factores ambientales que juegan un papel en la etiopatogenia de la enfermedad se encuentra la microflora bacteriana.

Probióticos en la EC

Referencia bibliográfica	Año	Diseño del estudio	Población estudiada	Intervención	Resultado
35	2015	Ensayo prospectivo, multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	120 pacientes con EC	VSL#3* vs placebo	El índice de actividad de la EC fue similar en los dos grupos.
33	2013	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	165 pacientes con EC en remisión	<i>S. boulardii</i> ** vs placebo	<i>S. boulardii</i> no mostró ningún efecto beneficioso en pacientes con EC.
34	2010	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	30 pacientes con EC en remisión	VSL#3 vs Placebo	VSL#3 no tuvo un efecto beneficioso en la calidad de vida de los pacientes en comparación con el placebo.
32	2008	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	34 pacientes con EC en remisión	<i>S. boulardii</i> vs placebo	<i>S. boulardii</i> aumentó la funcionalidad de la barrera intestinal.

Tabla 2. Probióticos en la EC

*VSL#3: contiene cuatro cepas de lactobacilos: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* y *Lactobacillus plantarum*, tres cepas de bifidobacterias: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*; ***S. boulardii*: *Saccharomyces boulardii*.

S. boulardii resultó ser eficaz en el tratamiento de pacientes con EC, ya que, aunque no consiguió un funcionamiento normal de la barrera intestinal, aumentó la funcionalidad de la misma (32). A pesar de que este ensayo demuestra que el uso de *S. boulardii* podría ser efectivo en este tipo de pacientes, hay que tener en cuenta que tan solo se incluyeron 34 pacientes con EC en remisión, que recibieron 200 mg al día de *S. boulardii* liofilizada durante 3 meses, durante los cuales los pacientes

mantuvieron su tratamiento de base para la enfermedad, y en el cual la remisión de la enfermedad fue definida únicamente por la determinación de CDAI (medidor de la actividad de la EC más comúnmente utilizado, que analiza 8 variables: número de deposiciones blandas o líquidas, dolor abdominal, bienestar general, presencia de complicaciones, necesidad de opiáceos por diarrea, masa abdominal, peso y hematocrito), por lo que estos resultados contrastan con los de otro ensayo aleatorizado doble ciego, en el que participaron 165 pacientes con EC y en el que se concluye que este probiótico, a pesar de ser bien tolerado, no muestra ningún efecto beneficioso (33). En este último estudio los pacientes inscritos se encontraban en fase aguda de la enfermedad, por lo que fueron tratados hasta alcanzar la remisión y 4 semanas después de alcanzada, recibieron 1 g de *S. boulardii* al día durante 12 meses, en los que se suprimió el tratamiento con corticoesteroides y salicilatos durante 9 meses y en el que en cada visita se realizaban determinaciones de CDAI, controles sanguíneos completos, determinación de proteína C reactiva y tasa de sedimentación de eritrocitos. El uso del probiótico multicepa VSL#3, (que contiene cuatro cepas de lactobacilos: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* y *Lactobacillus plantarum*, tres cepas de bifidobacterias: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve* y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*) en la EC no ha resultado ser eficaz para mantener la remisión de esta enfermedad, en dos ensayos, aleatorizados doble ciego y controlados con placebo, el uso de VSL#3 no resultó tener efectos beneficiosos significativos en estos pacientes comparados con el grupo placebo, además uno de los ensayos concluye que los pacientes sometidos a tratamiento con VSL#3 no solo no mantuvieron la fase de remisión, sino que, se asoció con un mayor porcentaje de brotes, si bien es cierto, que este estudio se realizó con una población de 30 pacientes, en comparación con el otro, que se realizó sobre 120 pacientes y en el que VSL#3 no condujo a un mayor número de brotes (34,35).

Probióticos en la CU

Referencia bibliográfica	Año	Diseño del estudio	Población estudiada	Intervención	Resultado
42	2014	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	100 pacientes con CU	Ciprofloxacino+ EcN* vs Ciprofloxacino vs EcN vs Placebo	EcN no resultó ser efectivo en los brotes agudos de CU.

43	2011	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	32 pacientes con CU en remisión	Probio-Tec AB-25** vs placebo	No se pudo demostrar un beneficio clínico significativo de Probio-Tec AB-25 en comparación con el placebo.
36	2010	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	28 pacientes con CU activa leve/ moderada	VSL#3 vs corticoesteroides vs placebo en pacientes con CU y controles sanos	El tratamiento con VSL#3 supone una mejoría clínica y se puede considerar efectivo.
37	2010	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	144 pacientes con CU leve/ moderada	VSL#3 vs placebo	La adición de VSL#3 al tratamiento de la CU puede inducir una mejoría sintomática significativa.
41	2010	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	90 pacientes con CU activa moderada	EcN vs placebo	La eficacia de la aplicación rectal de EcN fue significativa.
38	2009	Ensayo aleatorizado	147 pacientes con CU leve/ moderada	VSL# 3 vs placebo	VSL # 3 logra mejoras clínicas en pacientes con CU.
40	2006	Ensayo aleatorizado	187 pacientes con CU	<i>Lactobacillus</i> GG*** vs <i>Lactobacillus</i> GG+Mesalazina vs Mesalazina	<i>Lactobacillus</i> GG es efectivo para mantener la remisión de CU.

Tabla 3. Probióticos en la CU

*EcN: *Escherichia coli* Nissle; **Probio-Tec AB-25: *Lactobacillus acidophilus* +*Bifidobacterium animalis* subespecie. *Lactis*; *** *Lactobacillus* GG: *Lactobacillus rhamnosus* GG.

En pacientes con CU diversos probióticos resultan ser eficaces para mantener los periodos de remisión de la enfermedad. Tanto VSL#3 como *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Escherichia coli* Nissle demuestran ser seguros y útiles en el tratamiento de esta enfermedad. Tres ensayos aleatorizados, realizados para comprobar la eficacia de VSL#3 en pacientes con CU de leve a moderada, llegaron a la conclusión de que el tratamiento con esta mezcla de probióticos resultaba ser seguro y útil para lograr respuestas clínicas y remisiones. Aunque en uno de los ensayos (36), la población estudiada fue escasa, 28 pacientes, en los otros dos ensayos, la población a estudiar

fue mayor, 144 y 147 pacientes respectivamente y los resultados obtenidos demostraron que la adicción de la mezcla de probióticos VSL#3 al tratamiento estándar de la CU podía inducir una mejoría sintomática significativa (37,38). Un ensayo aleatorizado, realizado en 2019 sobre ratones con CU inducida por TNBS, donde se estudió la eficacia VSL#3 apoya estos resultados, ya que se comprobó que esta mezcla de probióticos inducía cambios positivos: prevenía la pérdida de peso, reducía el daño en las CEIs y la inflamación de las células de la lámina propia y submucosa, además de disminuir los niveles séricos y fecales de HMGB1 (un mediador proinflamatorio que juega un importante papel en la colitis experimental), aumentar la expresión de proteínas de unión de la barrera intestinal y mejorar la disbiosis en esta enfermedad (39).

Zocco et al., demostraron en un ensayo aleatorizado sobre 187 pacientes con CU que *Lactobacillus* GG podría representar una buena opción terapéutica para prevenir la recaída en este grupo de pacientes (40). La eficacia de la aplicación rectal de *Escherichia coli* Nissle también fue comprobada en un ensayo aleatorizado, doble ciego y se constató que fue significativa, reduciendo los síntomas clínicos de la enfermedad (41). Sin embargo, en un ensayo realizado por el Hospital Universitario Hvidovre, de Copenhague, en el que 100 pacientes fueron incluidos y que comparaba el uso de *Escherichia coli* Nissle con el uso de Ciprofloxacino, se concluyó que este probiótico no era efectivo para inducir la remisión en pacientes con CU, aunque no se descartó que pudiese resultar útil para mantener las fases de remisión o en pacientes con brotes de la enfermedad precedido por un antibiótico (42).

En cambio, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium animalis*, no han demostrado efectos significativos en la CU. Estos microorganismos se usaron combinados en un ensayo aleatorizado doble ciego, realizado por Wildt et al., en el que los resultados apuntaban a que esta combinación no podía demostrar beneficios clínicos en cuanto a la remisión en estos pacientes en comparación con el grupo sometido a placebo (43), aunque habría que tener en cuenta que el ensayo se realizó sobre una población relativamente pequeña, por lo que los resultados deberían ser demostrados en una población más amplia y que se usaron ambos probióticos conjuntamente y no de forma aislada.

Prebióticos en EII

El tratamiento con prebióticos se basa en intervenciones de tipo dietético para promover el crecimiento de especies bacterianas colónicas beneficiosas para el huésped.

Prebióticos en la EC

<i>Referencia bibliográfica</i>	<i>Año</i>	<i>Diseño del estudio</i>	<i>Población estudiada</i>	<i>Intervención</i>	<i>Resultado</i>
45	2018	Ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	60 pacientes con EII de los cuales 40 padecían EC	<i>Pistacia lentiscus</i> vs placebo	El suplemento natural preparado con <i>Pistacia lentiscus</i> combinado con el tratamiento convencional de la EII podría tener efectos prebióticos.
46	2016	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	50 pacientes con EII (35 con EC)	<i>Agaricus blazei</i> vs placebo	El consumo de este hongo no tuvo un efecto significativo en la reducción de la inflamación causada por la enfermedad.
44	2013	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	67 pacientes con EC inactiva y activa moderada	Oligofruktosa enriquecida con inulina vs placebo	La oligofruktosa enriquecida con inulina resulta beneficioso en la CU.
48	2011	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	103 pacientes con EC activa	FOS* vs placebo	FOS administrados en pacientes con EC activa no han demostrado beneficio clínico.
47	2006	Ensayo clínico	10 pacientes con EC activa	Semana base (sin tto) vs 3 semanas con FOS	La suplementación con FOS condujo a una mejora significativa de la actividad de la enfermedad.

Tabla 4. Prebióticos en la EC

*FOS: fructooligosacáridos

La oligofruktosa enriquecida con inulina, resulta beneficiosa para la EC ya que como indica un ensayo aleatorizado doble ciego, realizado sobre 67 pacientes con EC inactiva y activa moderada, no solo modifica la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal, sino que además aumenta la producción de butirato, que tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras (44). Recientemente también se

ha comprobado el efecto beneficioso de la suplementación con *Pistacia lentiscus* en un ensayo aleatorizado doble ciego, publicado en el 2018, en el que 60 pacientes con EII, de los cuales 40 padecían EC, fueron divididos en dos grupos, uno de los cuales sería tratado con este suplemento y el otro con placebo. Los resultados concluyeron que combinando el suplemento natural preparado con *Pistacia lentiscus* con el tratamiento convencional de la EII se obtenían efectos beneficiosos para la EC (45).

Los resultados obtenidos con el uso del hongo *Agaricus blazei* no han resultado tan alentadores, ya que, en un ensayo aleatorizado realizado en 2016 por el hospital Universitario de Oslo, se estudió el efecto de este en 50 pacientes con EII, de los cuales 35 padecían EC y se concluyó que el consumo de este hongo tan solo influía moderadamente en las citoquinas inflamatorias de la EC, teniendo un efecto antiinflamatorio sistémico débil (46).

Los resultados obtenidos aplicando FOS en pacientes con EC resultan contradictorios, ya que un ensayo realizado por Lindsay et al., se concluye que este prebiótico conduce a una mejora en la actividad de la enfermedad y que aumenta las concentraciones de bifidobacterias y la producción de IL-10, sin embargo hay que tener en cuenta que este ensayo se realizó sobre un reducido grupo de población, en el que se comparó la actividad de la enfermedad antes y después del uso de este prebiótico (47), lo que contrasta con los resultados obtenidos en otro ensayo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que 103 pacientes con EC activa fueron tratados con FOS o placebo y en el que los resultados apuntaron a que el tratamiento con este tipo de prebiótico no mostró efectos beneficiosos, sino que en los pacientes que se encontraban en el grupo tratado, los síntomas gastrointestinales se exacerbaron (48).

Prebióticos en la CU

Referencia bibliográfica	Año	Diseño del estudio	Población estudiada	Intervención	Resultado
52	2018	Ensayo aleatorizado, doble ciego	25 pacientes con CU activa leve/moderada	OF-IN*	En el grupo que recibió más oligofructosa mejoró la enfermedad.
49	2015	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	50 pacientes con CU activa leve/moderada	Resveratrol vs placebo	El consumo de resveratrol, aumenta la calidad de vida de los pacientes con CU.

50	2014	Ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	46 pacientes con CU en remisión	GBF** vs placebo	El consumo de estos productos junto con la medicación puede ser eficaz.
51	2011	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	41 pacientes con CU	GBF vs placebo	GBF resultó tener un efecto positivo en los consumidores del producto con respecto al grupo placebo.

Tabla 5. Prebióticos en la CU

*OF-IN: oligofruktosa enriquecida con inulina; **GBF: alimentos hechos de la capa de aleurona, escutelo y germen de cebada germinada.

En todos los ensayos que fueron seleccionados por cumplir los criterios de búsqueda, se encontraron efectos clínicos beneficiosos cuando fueron utilizados diversos prebióticos en pacientes con CU. En un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, se observó que el uso de resveratrol reducía los marcadores inflamatorios (49). Los productos alimenticios de cebada germinada (GBF) son alimentos hechos de la capa de aleurona, escutelo y germen de cebada germinada y resultaron ser eficaces para reducir la inflamación y los signos clínicos de la enfermedad (50), algo que también se demostró en otro estudio realizado en 2011 sobre 41 pacientes con CU, donde los resultados indicaron que el nivel de TNF α , IL-6 e IL-8 en suero disminuyó en los consumidores de GBF (51). La oligofruktosa enriquecida con inulina se estudió en un ensayo en 25 pacientes con CU leve-moderada, donde se compararon los efectos que producía utilizando 7,5 o 15 g de este prebiótico. La dosis mayor produjo cambios en la función de la microbiota intestinal y aumentó la producción de butirato en los pacientes con CU activa (52).

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios con prebióticos en ratas con CU inducida, como los que estudian el efecto de los FOS y almidón resistente (53), el konjac (54) o el uso combinado de kale y papaya (55). En todos ellos, tanto en los realizados en humanos, como los realizados en ratas, se encontró que el uso de prebióticos resultaba de algún modo beneficioso en la CU.

Simbióticos

<i>Referencia bibliográfica</i>	<i>Año</i>	<i>Diseño del estudio</i>	<i>Población estudiada</i>	<i>Intervención</i>	<i>Resultado</i>
56	2011	Ensayo aleatorizado	41 pacientes con UC leve/moderada	<i>B. breve</i> *+ GOS** vs control (sin tto)	La administración del simbiótico puede resultar beneficioso para la salud de los enfermos con CU.
58	2010	Ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	35 pacientes con EC activa	Simbiótico que comprende <i>Bifidobacterium longum</i> y Sinergy 1*** vs placebo	El consumo de simbióticos fue eficaz para mejorar los síntomas clínicos en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
57	2009	Ensayo aleatorizado	120 pacientes con CU	Psyllium vs <i>Bifidobacterium longum</i> vs <i>Bifidobacterium longum</i> + psyllium	En los pacientes tratados con el simbiótico se observaron mayores cambios que en los tratados únicamente con el probiótico o el prebiótico.

Tabla 6. Simbióticos en la EC y la CU

B. breve*: *Bifidobacterium breve*; ** GOS: galactooligosacáridos; *Sinergy 1: oligofruktosa enriquecida con inulina.

La combinación de la cepa *Bifidobacterium breve* Yakult + GOS podría ser beneficiosa en colitis ulcerosa leve-moderada, mejorando la condición clínica en estos pacientes (56). Estos resultados se obtuvieron de un ensayo aleatorizado en el que se dividió la población en dos grupos, uno que recibiría el simbiótico y otro que no recibiría tratamiento (grupo control). Además, en un ensayo aleatorizado doble ciego, realizado sobre 120 pacientes con CU, donde se buscaba conocer la eficacia del tratamiento con simbióticos en comparación con el tratamiento con prebióticos o probióticos, se concluyó que el tratamiento con *Bifidobacterium longum* + psyllium fue más efectivo que el tratamiento solo con prebióticos (psyllium) o probióticos (*Bifidobacterium longum*) para mantener la remisión en estos pacientes (57).

Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes con EC por Steed et al., prueba que el uso del simbiótico *Bifidobacterium longum* + Sinergy 1 (oligofruktosa enriquecida con inulina), puede aumentar el número de

microorganismos beneficiosos para la salud del individuo y disminuir las bacterias dañinas, estimulando una respuesta inmune más tolerante (58).

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existe una relación directa entre la microbiota intestinal y la EII y aunque factores genéticos y ambientales están implicados en el desarrollo de la misma, el papel de la microbiota en su génesis está aún por dilucidar, pero es evidente su influencia en la evolución de la enfermedad.

La administración o el uso de prebióticos o probióticos busca influir mejorado el ambiente intestinal, reforzando la barrera intestinal, regulando negativamente la inflamación y positivamente la respuesta inmunitaria a provocaciones antigénicas, logrando así prolongar las fases de remisión de la enfermedad, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Los probióticos no han resultado ser de utilidad para inducir o mantener la remisión en pacientes con EC. En cambio, aplicados en la CU, representan una buena alternativa terapéutica, ya que son efectivos en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad y han resultado tener efectos antiinflamatorios, por lo que combinados con el tratamiento convencional de la enfermedad podrían conducir a cambios significativos en la calidad de vida de estos pacientes.

Algunos de los ensayos que estudian el efecto de los prebióticos en la EC, han resultado ser eficaces, provocando cambios en la microbiota intestinal de los pacientes, sin embargo, se necesitan nuevos estudios sobre un número de población más amplio para considerar los prebióticos como un tratamiento efectivo y seguro en esta enfermedad. Por otro lado, los prebióticos son una buena opción en el tratamiento de la CU y pese a que los estudios más recientes todavía se están realizando in vivo, los resultados están resultando muy positivos y se ha comprobado que combinaciones de los mismos ejercen efectos sinérgicos beneficiosos para el tratamiento de esta enfermedad, mejorando los síntomas y aumentando el periodo de remisión de la misma.

A pesar de que los estudios con simbióticos son escasos, parecen ser efectivos en ambas enfermedades, estos datos se contraponen con los resultados de ensayos con probióticos y prebióticos en la EC, que no han demostrado ser útiles, sin embargo, la

combinación de los mismos podría inducir cambios positivos, aumentando la tolerancia del sistema inmunitario intestinal.

Tanto probióticos como prebióticos suponen una nueva posibilidad de tratamiento en la CU ya que ayudan a mantener las fases de remisión reduciendo la inflamación y en combinación con los fármacos ya utilizados en esta enfermedad, aumentan los efectos de los mismos. Por todo esto, nos encontramos ante una nueva etapa en el abordaje de los síntomas característicos de esta patología.

En la EC aún no se recomienda la suplementación con prebióticos o probióticos, pues serían necesarios más estudios clínicos para asegurar que sus efectos sobre la misma puedan conducir a una respuesta clínica segura y significativa.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bourrel N. Probióticos y prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(7):419-25.
2. Arrizabalaga JJ. Manejo nutricional de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(3):151-68.
3. Ortiz-Suarez S. Enfermedad inflamatoria intestinal: hacia la nutrición personalizada. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2014;18(1):45-53.
4. Menchén L. Fisiopatología y clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Casellas F, Oltra L, editors. *Enfermedad inflamatoria intestinal para enfermería.* Barcelona: Elsevier; 2016.p. 3-15.
5. Zabana-Abdo Y. Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflam intest dia.* 2017;16(1):30-36.
6. Gómez-Ayala AE. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Terapia nutricional. Farmacia profesional.* 2008;22(4): 48-53.
7. Pérez-Tarrago C, Puebla-Maestu A, Miján de la Torre A. Nutritional management of inflammatory bowel disease. *Nutr Hosp.* 2008;23(5):417-427
8. CORDIS (internet). Nueva Zelanda: Comisión Europea. (updated 2013 August 9; cited 2019 April 6). Available from: <https://cordis.europa.eu/news/rcn/35962/es>

9. Natal-Rufino N, Pereira-Aleixo GF, Trombine-Batista IE, Giuffrida R, Keller R, Bremer-Neto H. Systematic review and meta-analysis of preclinical trials demonstrate robust beneficial effects of prebiotics in induced inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem*. 2018;62:1-8.
10. GTCCU (internet). Grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. (updated 2018 Jun 6; cited 2019 Mar 20). Available from: <http://geteccu.org/estudio-epidemiologico-de-la-eii-en-poblacion-adulta-en-espana>
11. Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariego A, Calleja-Fernández A, López-Gómez JJ, Urioste-Fondo A, Cano-Rodríguez I. Impacto de la nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp*. 2010;25(2):181-192.
12. Cabré-Gelada E, Martín de Caprí J. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Gil Hernández A, editor. *Tratado de nutrición 3ª edición*. Madrid:Editorial médica Panamericana; 2017.p.769-785.
13. Cabré E. Mitos, leyendas y verdades sobre las recomendaciones dietéticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflam intest día*. 2016;15(2):65-71.
14. Campos-Martín C, Rabat-Restrepo JM. Soporte nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. Servicio de Nutrición y Dietética. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Puesta al día: guía práctica de nutrición hospitalaria; 2009.p. 291-294.
15. Martínez-Gómez MJ, Melián-Fernández C, Romero-Donlo M. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Nutr Hosp*. 2016;33 Supl. 4:S59-62.
16. Brasil-Lopes M, Rocha R, Castro-Lyra A, Oliveira VR, Gomes-Coqueiro F, Silveira-Almeida N, et al. Restriction of dairy products; a reality in inflammatory bowel disease patients. *Nutr Hosp*. 2014;29(3):575-581.
17. Szilagyi A, Galiatsatos P, Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J*. 2016;15(67):1-13.

18. Pawłowska K, Umlawska W, Iwańczak B. Prevalence of Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Pediatric Patients with Selected Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(5):863–871.
19. Sánchez-Almaraz R, Martín-Fuentes M, Palma-Milla S, López-Plaza B, Bermejo-López LM, Gómez-Candela C. Indicaciones de distintos tipos de fibras en distintas patologías. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2372-2386.
20. Bretón I, Carbonell C. Nutrición enteral en el paciente adulto con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflam intest día*. 2016;15(3):104-111.
21. Olveira-Fuster G, González-Molero I. Probiotics and prebiotics in clinical practice. *Nutr Hosp*. 2007;22 Supl. 2:S26-34.
22. Buret AG, Motta JP, Allain T, Ferraz J, Wallace JL. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: a role for iron?. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):1-14.
23. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2013;28 Supl. 1:S38-41.
24. Castañeda-Guillot CD. *Enfermería Investiga. Investigación, Vinculación; docencia y Gestión*. 2017;2(4):156-160
25. Ballesteros-Pomar MD, González-Arnaiz E. Papel de los prebióticos y los probióticos en la funcionalidad del paciente con nutrición enteral. *Nutr Hosp*. 2018;35(Nº extra 2):18-26.
26. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects. *Nutr Hosp*. 2015;31 Supl. 1:S99-118.
27. Olveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(9):482-494.
28. Olagnero G, Abad A, Bendersky S, Genevois C, Granzella L, Montonati M. Functional foods: Fiber, Prebiotics, Probiotics and Symbiotics. *DIAETA*. 2007;25(121):20-33.

29. Romero M, Menchén L. Probióticos: nuevas líneas de investigación y aplicaciones terapéuticas en patología digestiva. *Nutr Hosp.* 2013;28 Supl. 1:S46-48.
30. Natal-Rufino M, Pereira Aleixo GF, Trombine-Batista IE, Giuffrida R, Keller R, Bremer-Neto H. Systematic review and meta-analysis of preclinical trials demonstrate robust beneficial effects of prebiotics in induced inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem.* 2018;62:1-8.
31. Cremon C, Barbaro MR, Ventura M, Barbara G. Pre- and probiotic overview. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;43:87-92.
32. Garcia-Vilela E, De Abreu-Ferrari ML, Da Gama-Torres HO, Guerra-pinto A, Carneiro-Aguirre AC, Paiva Martins F, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:842-848.
33. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, Laharie D, Beaugerie L, Dupas JL, et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:982-987.
34. Willert RP, Peddi KK, Ombiga J, Bampton PA, Lawrance IC. T1235 Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of VSL#3 Versus Placebo in the Maintenance of Remission in Crohns Disease. *AGA.* 2010;138(5 Supl 1):S517-518.
35. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, Leddin D, Dieleman LA, Petrunia DM, et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:928-935.
36. Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, Hart AL, Al-Hassi HO, Guenther T, et al. Immunosuppressive Effects via Human Intestinal Dendritic Cells of Probiotic Bacteria and Steroids in the Treatment of Acute Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(8):1286-1298.
37. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of Relapsing Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis With the Probiotic VSL # 3 as Adjunctive to a Standard Pharmaceutical Treatment: A

- Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2218–2227.
38. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1202-1209.
 39. Chen X, Fu Y, Wang L, Qian W, Zheng F, Hou X. *Bifidobacterium longum* and VSL#3® amelioration of TNBS-induced colitis associated with reduced HMGB1 and epithelial barrier impairment. *Dev Comp Immunol*. 2019;92:77-86.
 40. Zocco MA, Zileri Dal Verme L, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1567–1574
 41. Matthes H, Krummnerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: prebiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med*. 2010;10(13):1-8.
 42. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkhaer SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Kroghfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: A double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1498-1505.
 43. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2011;5:115-121.
 44. De Preter V, Joossens M, Ballet V, Shkedy Z, Rutgeerts P, Vermeire S, et al. Metabolic Profiling of the Impact of Oligofructose-Enriched Inulin in Crohn's Disease Patients: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(30):1-11.
 45. Papada E, Gioxari A, Americanou C, Forbes A, Tzavara C, Smyrnioudis I, et al. Regulation of faecal biomarkers in inflammatory bowel disease patients

- treated with oral mastiha (*Pistacia lentiscus*) supplement: A double-blind and placebo-controlled randomised trial. *Phytother Res.* 2019;33:360-369.
46. Therkelsen SP, Hetland G, Lyberg T, Lygren I, Johnson E. Cytokine levels after consumption of a medicinal *Agaricus blazei murill*-based mushroom extract AndoSan™, in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in a randomized single-blinded placebo-controlled study. *Scand J Immunol.* 2016;84:323-331.
47. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2006;55:348-355.
48. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut.* 2011;60:923-929.
49. Samsami-kor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Anti-inflammatory effects of Resveratrol in patients with ulcerative colitis : A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Arch Med Res.* 2015;46:280-285.
50. Faghfoori Z, Shakerhosseini R, Navai L, Somi MH, Nikniaz Z, Abadi A. Effects of an Oral Supplementation of Germinated Barley Foodstuff on Serum CRP Level and Clinical Signs in Patients with Ulcerative Colitis. *Health Promot Perspect.* 2014;4(1):116-121.
51. Faghfoori Z, Navai L, Shakerhosseini R, Somi MH, Nikniaz Z, Norouzi MF. Effects of an oral supplementation of germinated barley foodstuff on serum tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and -8 in patients with ulcerative colitis. *Ann Clin Biochem.* 2011;48:233-237.
52. Valcheva R, Koleva P, Martínez I, Walter J, Gänzle MG, Dieleman LA. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. *Gut Microbes.* 2018:1-24.
53. Rodríguez-Cabezas ME, Camuesco D, Arribas B, Garrido-Mesa N, Comalada M, Bailón E, et al. The combination of fructooligosaccharides and resistant starch shows prebiotic additive effects in rats. *Clin Nutr.* 2010;29:832-839.

54. Liu R, Li Y, Zhang B. The effects of konjac oligosaccharide on TNBS-induced colitis in rats. *Int Immunopharmacol*. 2016;40:385-391.
55. Lima de Albuquerque C, Comalada M, Camuesco D, Rodríguez-Cabezas ME, Luiz-Ferreira A, Nieto A, et al. Effect of kale and papaya supplementation in colitis induced by trinitrobenzenesulfonic acid in the rat. *e-SPEN*. 2010;5:111-116.
56. Ishikawa H, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, et al. Beneficial Effects of Probiotic Bifidobacterium and Galacto-Oligosaccharide in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Study. *Digestion*. 2011;84:128-133.
57. Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, Seo T, Yonezawa M, Tanaka S, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition*. 2009;25:520-525.
58. Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:872-883.