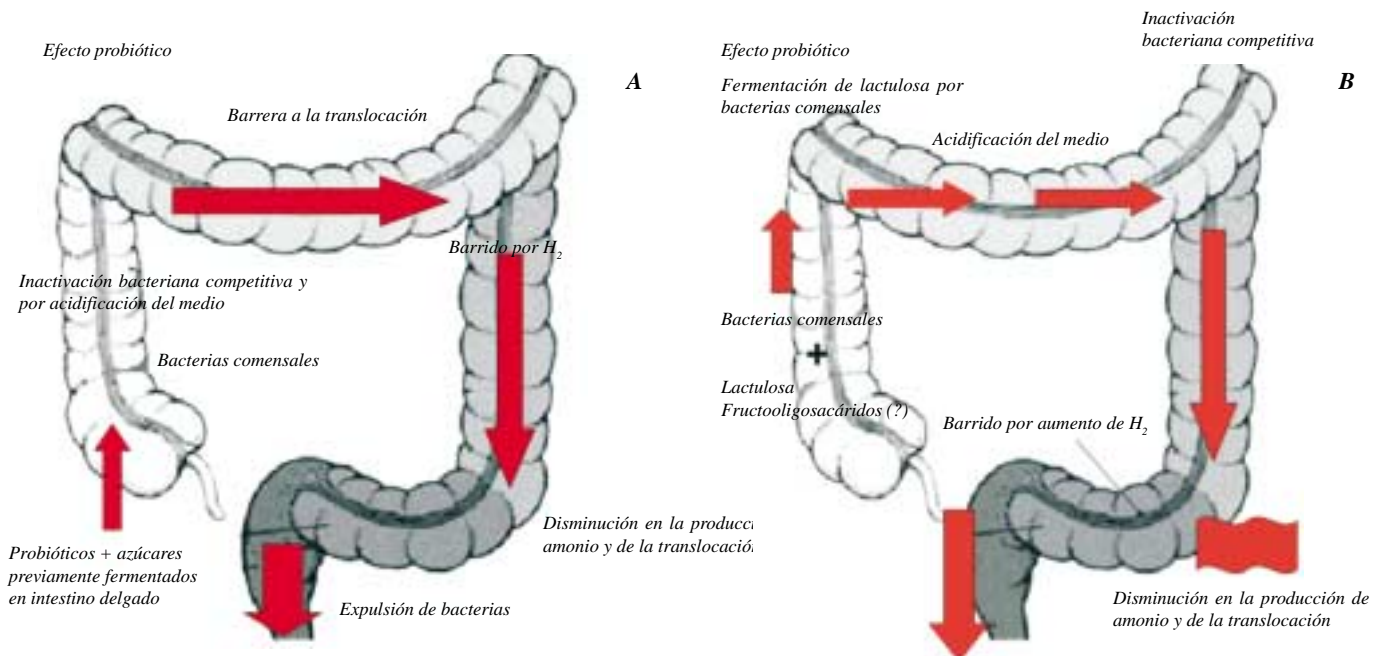


## HIPÓTESIS EN GASTROENTEROLOGÍA

# Tratamiento de la encefalopatía hepática con probióticos y prebióticos



**Figura 1. (A y B)** La figura A ilustra el efecto probiótico donde el intestino delgado es el lugar principal de fermentación de azúcares, con un doble efecto sobre los enteropatógenos, inactivándolos por la acidificación del medio, así como provocando una competencia por el sustrato. En la figura B, las bacterias, principalmente del género *Bacteroides* spp., fermentan a los prebióticos, provocando tanto la inactivación como la expulsión de las bacterias patógenas; en ambas figuras destaca la disminución tanto del amonio como de la translocación bacteriana.

La encefalopatía hepática (EH) es un desorden de la función del sistema nervioso central, debida fundamentalmente a la presencia de grados variables de insuficiencia hepática,<sup>1</sup> teniendo un gran impacto en la calidad de vida del paciente.<sup>2,3</sup> Ésta tiene un trasfondo seguramente multifactorial, siendo el amonio, producto derivado principalmente del intestino, un factor importante.

El tratamiento actual de la EH se basa en el uso tanto de disacáridos y antibióticos no absorbibles y, recientemente, Solga<sup>4</sup> ha propuesto el uso de los probióticos; sin embargo, su explicación del mecanismo de acción resulta poco coherente, sobre todo si consideramos que éstas son bacterias normales en los seres humanos, con rutas bioquímicas establecidas, de manera que al conocer la biología y bioquímica de la población bacteriana intestinal normal y de los gérmenes probióticos, podemos llegar a explicar, en su interacción, los efectos de estos últimos.<sup>5,6</sup>

El amonio, derivado del intestino, es el producto de la acción que tienen las bacterias, mediante una deamina-

ción enzimática, sobre los aminoácidos que provienen del alimento, así como también de otras fuentes, por el efecto de la enzima glutamato deshidrogenasa mitocondrial que está presente en todos los tejidos, y que obtiene amonio y alfa-ceto-glutarato, a partir del glutamato, lo cual sugiere que con una mayor ingesta de proteínas en la dieta ocurrirá una mayor producción de amonio.<sup>7,8</sup>

El tratamiento de la EH se fundamenta en reducir la producción intestinal de amonio, enfocándose en las fuentes intestinales de amonio y la flora microbiana causal. Todo esto pudiera implicar el tratamiento con antibióticos, como es habitual o en la idea de usar probióticos y aún prebióticos.

El principio para el uso de antibióticos es inhibir el crecimiento de las bacterias normales e incluso eliminarlas, tomando en cuenta que aquellas resistentes pueden sobrevivir y el efecto último será una alteración de la microflora intestinal, con lo que el paciente puede mejorar; sin embargo, la inhibición del crecimiento y la resistencia bacterianas no son proporcionales a la producción del amonio.



Los prebióticos, cuyo principal ejemplo es la lactulosa, comprenden suplementos alimenticios no digeribles por el intestino delgado, que inducen su beneficio al ser fermentados por las bacterias colónicas, especialmente por la presencia de gérmenes del género *Bacteroides* spp. El producto de esta fermentación son los ácidos láctico, acético, butírico y gas, especialmente hidrógeno molecular ( $H_2$ ) (hasta un litro por cada 7 gramos de lactulosa). El aumento de volumen intestinal elimina cantidades masivas de bacterias colónicas gracias al estímulo de la peristalsis, perdiendo tanto bacterias ureasa positivas como aquellas productoras de amonio, dando como resultado final una disminución de la captación de compuestos tóxicos.<sup>9</sup> Esto mismo se aplica a otros azúcares semisintéticos como el lactitol, la fibra y el almidón resistente a la digestión.

Los probióticos se definen como microorganismos vivos no patógenos, que benefician la salud del huésped, pudiendo ser tanto bacterias ácido lácticas (lactobacilos, lactococos y bifidos) como levaduras (*Saccharomyces cerevisiae* subsp. *bouardii*), observándose su efecto principal, la fermentación de azúcares no absorbidos en el intestino delgado por las bacterias de los géneros lactobacilos, lactococos y levaduras, y por la acción de las bifidobacterias en el colon. El sustrato principal de esta acción es el azúcar y la fermentación depende primordialmente tanto de la cantidad de probióticos como del sustrato (monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos de fructosa). El resultado final es provocar una escasez de sustrato para otras bacterias y un exceso de productos de la fermentación, lo cual puede afectar a la flora intestinal. Se debe destacar, en lo que respecta a los prebióticos, el papel que tienen los oligosacáridos de la fructosa (FOS) y la inulina, ya que sus efectos benéficos han sido demostrados en seres humanos por Gibson,<sup>10</sup> quien, al brindar una dieta con oligofructosa, pudo detectar un cambio en la flora intestinal normal, con un aumento en las cuentas de bifidobacterias y simultáneamente, una disminución de las cifras de bacterias de los géneros fusobacteria, bacteroides y clostridium. Esto ha sido reproducido de manera similar por Buddington, et al. y Kleesen, et al., en 1996 y 97, respectivamente.

Debe mencionarse, además, que algunas especies de bifidobacterias excretan antibióticos naturales, como lactocinas, lactacinas, curvasinas, nicina o bifidocina, lo que contribuye en esta relación competitiva con otros gérmenes.

Cuando se decida emplear a los probióticos para el tratamiento de la EH, deberá usarse una formulación alta-

mente concentrada, la que teóricamente competirá con las bacterias productoras de amonio por el sustrato, impidiendo su crecimiento y multiplicación, al inducir su inhibición y eliminación por los cambios locales del pH (ácido láctico) o bien por la diarrea (inducida por el  $CO_2$ ), lo cual se traduce en una serie de benéficos que incluyen la disminución en los niveles del amonio portal, así como de la inflamación y el estrés oxidativo hepatocelular, la captación de toxinas microbianas como los lipopolisacáridos y sus metabolitos tóxicos. Se debe tomar en cuenta en la preparación de esta fórmula que los lactobacilos homolácticos obligatorios y las bifidobacterias, en teoría, no deben ser usadas como prebióticos, ya que ambos no producen  $CO_2$  (por lo que no contribuyen a la expulsión de la materia fecal) y los últimos son anaerobios estrictos. Así mismo, el uso combinado de un prebiótico y un antibiótico no sería recomendable, debido a que lo es necesario que sean fermentados por las bacterias y si se administran con antibióticos no se producirá su acción. Es necesario elegir una mezcla de probióticos conveniente, teniendo en consideración que las mejores opciones son los lactobacilos tanto facultativos heterolácticos (*L. casei*, *L. rhamnosus* y *L. plantarum*),<sup>11</sup> como una bacteria heteroláctica obligatoria (*L. bif fermentans* y *L. fermentum*). Para aquellos pacientes seriamente enfermos, pudiera ser lo más útil usar bacilos heterolácticos obligatorios productores de etanol, por ser los que tienen una enorme capacidad de producir gas.

Para que esta idea sea aceptada, es necesario primero tener una buena explicación y entendimiento de su supuesto mecanismo de acción. El objetivo principal será disminuir la producción de amonio con base en la eliminación de las bacterias productoras de éste, probablemente el efecto más benéfico sea combinar un prebiótico con un probiótico en una misma fórmula.<sup>12</sup> Los conceptos expresados pueden llegar a facilitar nuestro entendimiento del eje intestino-hígado.<sup>13</sup>

Debemos tomar en cuenta que un paciente con cirrosis hepática está inmunosuprimido,<sup>14</sup> lo que puede, en teoría, o bien, realmente, aumentar la vulnerabilidad de estos enfermos a la ingestión de bacterias vivas, independientemente del hecho de que numerosos expertos los consideren extremadamente seguros para el uso de seres humanos sanos,<sup>15</sup> será necesario evaluar este aspecto con estudios controlados de seguridad, siendo esto último de particular interés, debido a que la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA),<sup>16</sup> sostiene que cualquier suplemento para la salud debe de ser regulado de la misma forma que cualquier otro fármaco convencional.<sup>17</sup>



### FUTURAS DIRECCIONES

Lo anterior lleva a abrir un espacio para el papel potencial de los FOS, asociados con un germen probiótico (producto simbiótico), lo cual podría tener un resultado exponencial en el tratamiento de la EH, debiendo seleccionar ambos de acuerdo con las características del huésped y el efecto que se busque, con una preparación atractiva para el paciente.

Será acaso que el punto clave del manejo futuro de la EH sea la modificación de la flora bacteriana por medio de la competencia, o mejor aún, facilitar que estas bacterias, aparentemente inocuas, puedan no sólo combatir esta complicación, sino algunas otras que dependen de la translocación bacteriana.

Dr. Francisco Javier Bosques-Padilla\*

Dr. Ángel Ricardo Flores-Rendón\*\*

\* Profesor Asociado C. Departamentos de Medicina Interna y Microbiología. Servicio de Gastroenterología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González. UANL. Monterrey, NL.

\*\* Especialista en Medicina Interna. Residente de Gastroenterología. Hospital Universitario Dr. José E. González. UANL. Monterrey, NL.

### REFERENCIAS

1. Blei A, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968-76.
2. Groenweg M, Quero JC, De Bruijn I, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-9.
3. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckery N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-73.
4. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003; 61: 307-13.
5. Bongaerts GPA, Severijnen RSV. The beneficial antimicrobial effect of probiotics. *Med Hypotheses* 2001; 56: 174-7.
6. Bongaerts GPA, Severijnen RSV. New strategies in antimicrobial therapy. *Med Hypotheses* 2001; 56: 178-80.
7. Vogels GD, Van der Drift C. Degradation of purines and pyrimidines. *Bacteriol Rev* 1977; 40: 403-68.
8. Bongaerts GPA, Vogels GD. Uric acid degradation by bacillus fastidiosus strains. *J Bacteriol* 1976; 125: 689-97.
9. Cherbut C. Motor effects of short-chain fatty acids and lactate in the gastrointestinal tract. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 95-9.
10. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. *J Nutr* 1999; 129: 1438s-1441s.
11. Kandler O, Weiss N. Regular, nonsporing gram-positive rods. Genus *Lactobacillus*. In: Sneath PHA (ed.). *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Vol. 2. Baltimore, USA: Williams&Wilkins; 1986, p. 1209-34.
12. Liu Q, Duan ZP, Ha da K, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Symbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-9.
13. Solga SF, Diehl AM. Gut flora-based therapy in liver disease? The liver cares about the gut. *Hepatology* 2004; 39: 1197-200.
14. Vilstrup H. Cirrhosis and bacterial infections. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 297-302.
15. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, Valtonen V. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 775-80.
16. Fontanarosa P, Rennie D, DeAngelis C. The need for regulation of dietary supplements-lessons from ephedra. *JAMA* 2003; 289: 1568-70.
17. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002.