



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET" CENTRO MEDICO  
NACIONAL "LA RAZA"

## **TÍTULO**

Persistencia de cambios histológicos a 3 meses de uso de probióticos en  
pacientes con Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica

## **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :  
ESPECIALISTA EN COLOPROCTOLOGÍA**

## **PRESENTA**

**DRA. EVA MARINA MORA CAÑAS**

## **ASESOR DE TESIS**

**DR JESUS ARENAS OSUNA**

**MEXICO D.F. 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la División de Educación en Salud del Hospital de  
Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza

---

Dr. Miguel Blas Franco  
Titular del Curso de Coloproctología del Hospital de Especialidades del  
Centro Médico Nacional La Raza

---

Dra. Eva Marina Mora Cañas  
Medico especialista en formación en coloproctología del Hospital de  
Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza

NUMERO DEL PROTOCOLO

F-2015-3501-102

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET” CENTRO MEDICO  
NACIONAL “LA RAZA”

**INDICE**

<b>Resumen .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract ....</b>	<b>5</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>Material y Métodos .....</b>	<b>11</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>13</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar los cambios histopatológicos en la mucosa de colon a 3 meses posterior al término de probióticos combinados.

### Material y métodos

Estudio de cohorte, realizado en CMN La Raza entre junio y diciembre 2015 para evaluar el estado histopatológico de sujetos con CU tratados con 3 meses de probióticos combinados Vs un grupo control. Se evaluaron los hallazgos histopatológicos mediante el Harpaz score al inicio, a los 3 y 6 meses post-ingesta. Para variables cuantitativas se realizó prueba exacta de Fisher y correlación de Pearson. Para las categóricas T pareada. Se consideró un valor de  $p \leq 0.05$  estadísticamente significativo.

### Resultados

34 pacientes, 20 a 72 años media de 49, 47% mujeres y 53 % hombres.

Al comparar ambos grupos se encontró que a tres meses, existió disminución de sangre en las evacuaciones y mejoría en los hallazgos histopatológicos con una  $p = 0.04$  y  $0.0001$  respectivamente. A 6 meses existió mejoría clínica, los cambios histológicos no fueron significativamente diferentes ( $p = 0.353$ ), disminución de sangrado, del grado de actividad endoscópica, y del estadio clínico-serológico evaluado con la escala Truelove-witts de pacientes que consumieron probióticos contra los que no ( $p = 0.016$ ,  $0.029$  y  $0.0001$  respectivamente).

### Conclusiones

A tres meses posterior al término de un ciclo de probióticos combinados existió mejoría clínica e histológica. Sin embargo no hay beneficio en remisión histológica a 6 meses. Los probióticos combinados son una opción de tratamiento aceptable coadyuvante a la terapia médica.

**Palabras claves:** Probióticos, Harpaz score, remisión histopatológica, CUCI.

# Summary

## Objective

To evaluate the histopathologic changes in the colonic mucosa 3 months after finishing intake of combined probiotics.

## Material and methods

A cohort was conducted in CMN La RAZA between June and December 2015, to evaluate the histopathologic changes in the colonic mucosa present in patients with UC Vs a control group. These histopathologic changes were evaluated by the same pathologist by the Harpaz score 3 and 6 months after the intake of combined probiotics. Data were collected in the control sheet thereof and the established statistical analysis was performed.

## Results

34 patients, aged 20-72 years with an average of 49, 47% female and 53% male. When comparing both groups (study group vs. control) it was found that after three months, there was statistically significant improvement in lowering stool blood, as well as histopathological findings with  $p = 0.04$  and  $0.0001$  respectively. At 6 months clinical improvement and a largely beneficial change in the histological staging was found not already present so it can be demonstrated persistent impact of probiotics to that period of time ( $p = 0.353$ ). The benefits in patients who consumed probiotics against those who did not were seen mainly in reducing bleeding, the degree of endoscopic activity, serological and clinical-stage assessed by the scale of Truelove-Witts ( $p = 0.016$ ,  $0.029$  and  $0.0001$  respectively).

## Conclusions

We conclude that three months after finishing a cycle of combined probiotics patients are clinically better although the benefit of histologic remission is lost 6 months later. The combined probiotics are an acceptable treatment option adjunct to medical therapy.

**Keywords** : Probiotics, score Harpaz, histopathologic remission, UC

## INTRODUCCION

La Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica (CU) es parte del espectro de enfermedades que se agrupan como enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se caracteriza por inflamación limitada a la mucosa del colon sin afección transmural ni granulomas, afectando únicamente en un 15-20% de los casos al ileon terminal, caracterizada por cuadros de diarrea con moco y sangre, con cuadros de actividad y quiescencia alternantes generalmente atribuibles a ciertos grupos de alimentos y cuya afección es generalmente sistémica no siendo raro encontrar síntomas extraintestinales. Afecta a la mucosa del colon. La lesión se inicia en el recto, pudiendo alcanzar una extensión variable de forma proximal y continua hasta el ciego. Dado a que es una enfermedad ascendente de acuerdo a su distribución se clasifica en proctitis (Montreal E1), colitis izquierda (Montreal E2) y pancolitis (Montreal E3); de acuerdo a su severidad se clasifica en leve, moderada y severa tomando en cuenta factores clínicos, serológicos, endoscópicos e histopatológicos que se valoran entre otras con la escala de Truelove-Witts, Mayo y Harpaz Score respectivamente<sup>(1,2, 3, 4, 5,,6)</sup>

El manejo de este tipo de pacientes por lo tanto debe ser interdisciplinario e incluir a los cirujanos de colon y recto, gastroenterólogos, patólogos, radiólogos y por supuesto deberían recibir asesoría nutricional por un nutriólogo especialista experto en el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal quien deberá sugerir cambios específicos en la dieta y medidas alternas de farmaconutrición.

En cuanto a las causas, se propone una etiología multifactorial. Recientemente en el 2012 se realizó un estudio en el servicio de Coloproctología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza incluyendo o 51 pacientes entre 18 y 80 años de edad, diagnosticados de CU y manejados bajo cualquier esquema de tratamiento. Se concluyó que la alimentación podría intervenir en la etiopatogenia de la enfermedad. Así, como que el consumo de comidas rápidas podría explicar el aumento en la incidencia.

Se han estudiado la influencia de una variedad de productos alimenticios, como café, alcohol, fibra, ácidos grasos omega 3, pescado y azúcar refinada, con resultados controversiales. (5,7,8)

Los últimos 10 años se ha escrito sobre los beneficios de la terapia con probióticos en la CU.(6) Desde la antigüedad los alimentos probióticos son de gran importancia, se empezaron a utilizar desde la época de Jesucristo recibiendo el nombre de leche agria. A comienzos del año 76 a.c. el historiador romano Plinio recomendaba la administración de lácteos fermentados para tratar la gastroenteritis. Elie Metchnikoffa de nacionalidad rusa en el año de 1906 avanzó en el uso de cepas microbianas con fines terapéuticos, propuso que ciertos microorganismos podrían curar las enfermedades “engullendo” a las bacterias patógenas, removiéndolas así del foco infeccioso primario, y permitiendo entonces la actuación de los mecanismos de reparación y cicatrización tisulares. (6,7) Metchnikoffa descubrió “reducción de las toxinas producidas por las bacterias intestinales, promoviendo la salud y prolongando la vida”, asimismo observó que el consumo de leches fermentadas tenía un efecto positivo sobre la microbiota residente del tracto gastrointestinal con un impacto favorable en la salud humana.(7) A principios del siglo XX se describió que la bacteria *Lactobacillus acidophilus* podía sobrevivir en el intestino humano.(7)

El uso de los probióticos en el tratamiento de la EII se basa en la patogenia de la enfermedad ya que el tejido intestinal afectado presenta mayor concentración bacteriana sobre todo en los pacientes con uso continuo de esteroides los cuales se han asociado a sobrecrecimiento bacteriano y es una zona de inflamación intestinal sostenida. El uso de *Lactobacilos casei*, *Lactobacillus plantarum*, *acidophilus* y *L. bulgaricus* *Lactobacillus GG*, *L. reuteri*, *L. acidophulis*, *L. bifidus* disminuye la inflamación intestinal. (8, 9, 10)

Los lactobacilos y bifidobacterias promueven la maduración del intestino y su integridad, son antagónicos de patógenos y contribuyen en la modulación de la inmunidad intestinal. La administración continuada de *L. casei* induce a una menor



proliferación de bacterias aeróbicas gram negativas, con mayor recuperación de lactobacilos en heces (11, 12,13,14)

Aun cuando no se conozca exactamente el mecanismo de acción en la Colitis Ulcerosa (CU), la literatura médica internacional en estudios como VSL#3, BIFICO y E.coli Nissle 1917, sugiere que cepas específicas de probióticos pueden ser útiles en la inducción y el mantenimiento de la remisión así como en el control de los síntomas y disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias en el tejido colónico afectado así como en la prevención y el control de la inflamación del reservorio ileal (pouchitis) sin embargo el tiempo en el cual debe mantenerse el tratamiento no está claro y se pueden encontrar en la bibliografía ensayos clínicos que evalúan la respuesta clínica y endoscópica con ciclos desde 4 a 8 semanas e incluso algunas cepas son suministradas durante todo un año, de todos estos ensayos clínicos *no hay un seguimiento que valore cuanto tiempo se mantienen los cambios positivos después de la suspensión de los probióticos* .(4,8,10,11,12)

Las cepas que han sido evaluadas en el tratamiento de pacientes con CU son las especies de bifidobacterias, como *el Bifidobacterium infantis y el B. bifidum en combinación con lactobacilos asi como el Lactobacillus GG, L. reuteri, L. acidophulis, L. bifidus y L. bulgaricus*, mostrando de igual forma buenos resultados.(8, 15,16,17)

Algunos de los mecanismos que al parecer explican la acción de los probióticos en los episodios diarreicos son la producción de sustancias antimicrobianas (bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y biosurfactantes) y la disminución del pH intestinal por el estímulo de organismos productores de ácido láctico, los cuales favorecen el crecimiento de organismos más benéficos, así como el reforzamiento que han mostrado sobre las uniones intercelulares lo cual disminuye la posibilidad de translocación bacteriana. (9, 16,17,18,19)

La incidencia de la CU ha ido aumentando en los países occidentales desde la Segunda Guerra Mundial, principalmente en áreas previamente de baja incidencia en Europa del Este, Asia y países en desarrollo. (9,12)

En un estudio de 20 años publicado por el Dr. Yamamoto se describe el aumento de los casos nuevos de CU en la segunda década estudiada por lo que debe aumentar la atención sanitaria en esta área que implica costos institucionales y personales por los frecuentes casos de incapacidad laboral que implica ya que es una enfermedad que afecta los bloques de edad más productivos de la sociedad.

(12, 20)

Es complejo valorar la respuesta a un tratamiento en la CU ya que se debe estadificar al paciente clínica, endoscópica e histopatológicamente y para poder atribuir la mejoría a un ajuste del tratamiento deberán pasar por lo menos tres meses entre una y otra estadificación una vez agregado un nuevo tratamiento o ajuste al ya establecido y debe darse gran importancia al estado histológico del tejido ya que la persistencia del estado inflamatorio a pesar de la buena respuesta clínica y endoscópica ha mostrado ser factor predictor de recaídas en algunas series publicadas. (20,21)

Los cambios histopatológicos en CU se caracterizan por destrucción de las criptas (distorsión de su arquitectura y atrofia en la que las criptas no alcanzan la muscular de la mucosa con metaplasia de células de Paneth) así como infiltrado inflamatorio difuso de estirpes celulares diversas dependiendo del grado y la agudeza o cronicidad de la enfermedad. La enfermedad activa y aguda se representa con la presencia de neutrófilos en el epitelio de las criptas o en su lumen (criptitis o abscesos crípticos) y con erosión y úlceras, mientras que la enfermedad quiescente o en remisión se caracteriza por ausencia de neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos en las criptas, la lamina propia y lámina basal.

Ha habido controversia en cuanto a la definición de mejoría y/o remisión histopatológica de la CU, por ejemplo en una revisión de R.V Bryant y colaboradores se analizaron 22 diferentes sistemas de clasificación

histopatológica para CU, ninguna de ellas validada del todo y pocas parcialmente validadas. Tal es el caso de las escalas de Truelove y Richards (1956), Riley (1991), Geboes (2000) y Harpaz Score (2003) ; por ser esta última la más reciente la usaremos en el presente estudio para fines de clasificar las biopsias tomadas en cada re-estadificación del paciente. Consiste en 4 grados: 0) Sin criptitis 1) Criptitis < 50% de las criptas 2) Criptitis en > 50% de las criptas 3) Ulceraciones o erosiones. <sup>(21, 22)</sup>

## MATERIAL Y METODOS

### OBJETIVO

El objetivo principal fue evaluar los cambios histopatológicos en la mucosa de colon a 3 meses del término de un ciclo trimestral de probióticos combinados haciendo énfasis en evaluar mediante una escala el estado de inflamación histológica en los pacientes incluidos y la cuantificación de la remisión histopatológica.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una cohorte en la que se analizaron los datos de los 34 pacientes incluidos en el protocolo “Efectividad del uso de prebióticos en la disminución de los síntomas de Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica” quienes recibieron durante tres meses probióticos combinados (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. Bifidobacterium infantis* y *L. Streptococcus thermophilus*) con una dosis de  $4 \times 10^{11}$  UFC, 2 veces al día por tres meses. Dichos pacientes, fueron estadificados en tres ocasiones: al inicio, tres meses después (justo al término de los probióticos combinados) y 6 meses después de la estadificación de base. Como parte de su seguimiento, continuaron siendo vistos mensualmente por el servicio de nutrición para asesoría nutricional y coloproctología para continuar con su tratamiento establecido y para la realización de reestadificación clínica-serológica mediante la clasificación de Truelove-Witts, endoscópica por rectosigmoidoscopia mediante clasificación de Mayo, e histopatológica mediante biopsias cuyos resultados fueron interpretados con el Harpaz Score tres meses posterior al término de la toma de los probióticos.

Para el presente estudio se tomaron los datos existentes en expediente electrónico y físico existentes de esta última estadificación y se compararon con los existentes en la primera con especial interés en el resultado histopatológico el cual ha sido evaluado por un mismo especialista en anatomía patológica mediante el Harpaz Score.

Se capturaron los datos en la hoja de control de los mismos y se realizó el análisis estadístico mediante programa SPSS 20.

El análisis descriptivo de promedios se realizó mediante el cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión. Para aquellas variables cuantitativas con una sola medición en cada grupo se les aplicó la prueba exacta de Fisher, y correlación de Pearson. Para las variables categóricas dicotómicas se aplicó una prueba de Chi-cuadrada. Y para las variables cuantitativas se realizó análisis mediante T pareada. Finalmente se realizó el análisis de los datos considerando un valor de  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativo.

### Escalas utilizadas para estadificar

#### Criterios de Truelove and Witts adaptados en Consenso Europeo 2012

Leve	Moderada	Severa
<4 evacuaciones al día como moco y sangre	<4 evacuaciones al día como moco y sangre	> 6 evacuaciones al día como moco y sangre
FC<90	FC<90	FC > 90
Temperatura < 37.5	Temperatura < 37.8	Temperatura > 37.8
Hb > 11.5g/dl	Hb > 10.5g/dl	Hb < 10.5g/dl
VSG< 20 mm/h	VSG< 30 mm/h	VSG > 30 mm/h
PCR normal	PCR <30 mg/L	PCR >30 mg/L

**Remisión:** Ausencia de síntomas con menos de 3 evacuaciones al día sin moco ni sangre y colonoscopia normal.

#### Escala endoscópica de Mayo

<b>Grado 0</b>	Normal o enfermedad inactiva
<b>Grado 1</b>	Enfermedad leve: Eritema, disminución del patron vascular, friabilidad leve
<b>Grado 2</b>	Enfermedad moderada : Eritema marcado, ausencia de patron vascular, friabilidad, erosion, sangrado al roce)
<b>Grado 3</b>	Enfermedad severa: Sangrado espontáneo , ulceras

#### Harpaz Score

- 0) Sin criptitis
- 1)Criptitis < 50% de las criptas
- 2)Criptitis en > 50% de las criptas
- 3) Ulceraciones o erosiones

## RESULTADOS

### CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

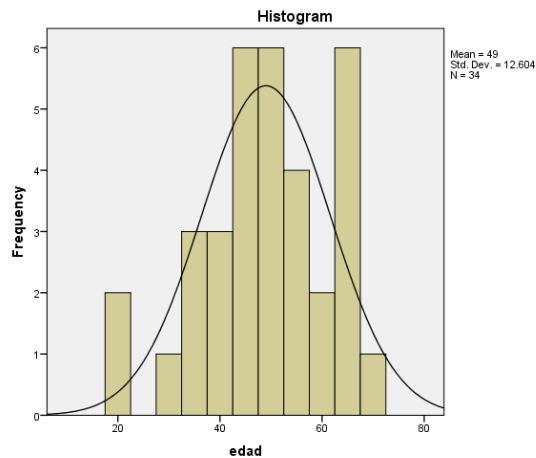
Se incluyeron en total 34 pacientes con CU; 15 de ellos con actividad moderada (44.1%) y 19 con actividad leve (55.9%), todos los pacientes con tratamiento a base de 5-ASA a distintas dosis, 14 de ellos formaba el grupo de estudio que tomó probióticos y recibió asesoría nutricional especializada, los otros 14 el grupo control que solo recibió asesoría nutricional.

1.- Edad: El rango de edades fue de 20 a 72 años, la moda y la media de 49, una desviación estándar de 12.6. (Fig. 1 y 2)

Fig. 1

Edad		
N	Valid	34
	Missing	0
Mean		49.00
Std. Error of Mean		2.161
Median		49.00
Mode		49
Std. Deviation		12.604
Variance		158.848
Range		52
Minimum		20
Maximum		72
Sum		1666

Fig. 2



2.- Género: El 47% de ellos fueron mujeres y 53 % hombres como se muestra en la gráfica. (Fig. 3)

### Género

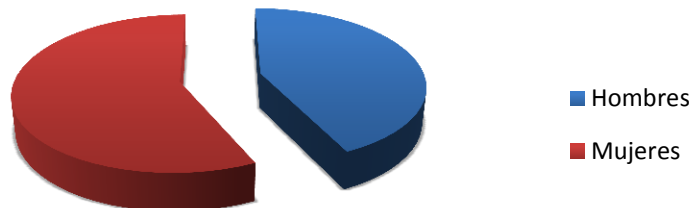


Fig. 3

3.- Grado de actividad: Como parte de los criterios de selección los pacientes debían estar bajo tratamiento con 5- ASA y cursar al momento de su inclusión en actividad leve o moderada. Al estadificarse 15 (44.1%) de ellos estuvieron en actividad moderada y 19 (55.9) en actividad leve. (Fig. 4)

### Grado de Actividad de CU

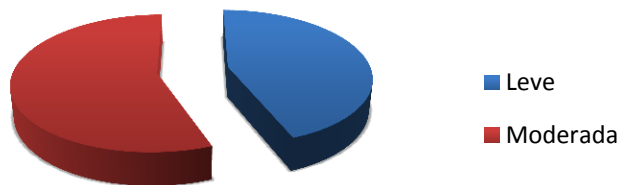


Fig. 4

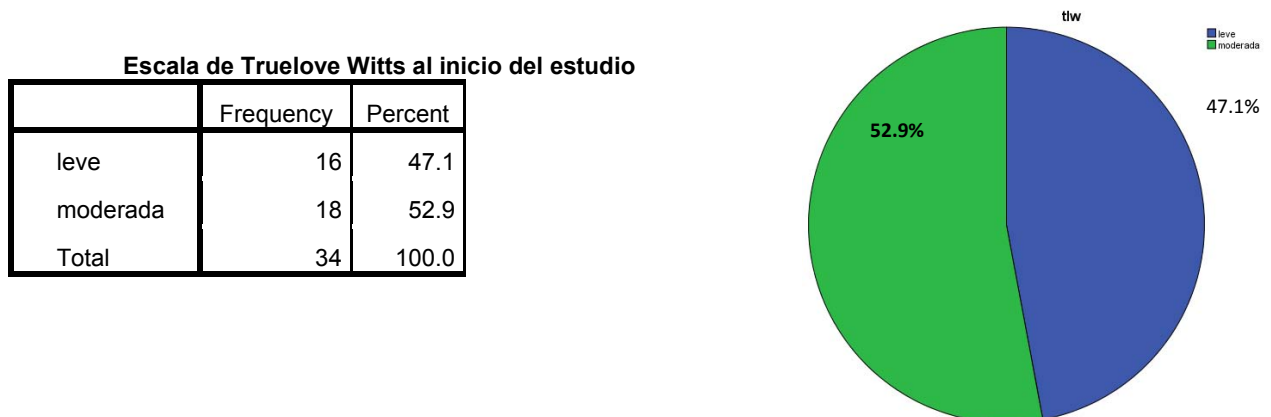
### RESULTADOS GENERALES

Se estadificó a los pacientes en tres mediciones: al inicio del estudio, al término de un ciclo de tres meses de la toma de los probióticos combinados y tres meses después de acuerdo al grado de actividad clínica y serológica mediante la escala de Truelove-Witts; endoscópicamente mediante la escala de Mayo, e histopatológicamente mediante el Harpaz Score. Los resultados fueron los siguientes :

#### 1.- Estadificación clínica y serológica:

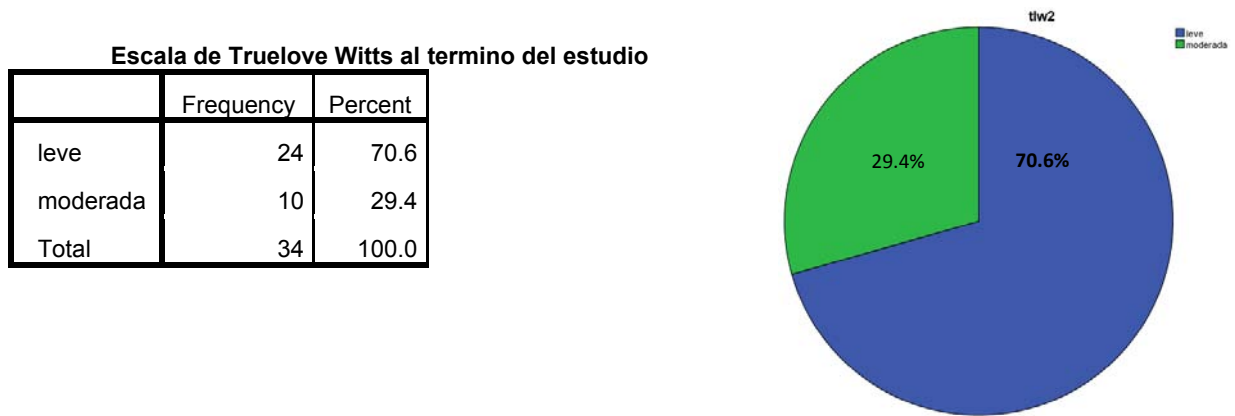
Al inicio del estudio 16 pacientes (47.1%) presentaron actividad leve, 18 de ellos (52.9%) en actividad moderada. Fig. 5.

Fig. 5



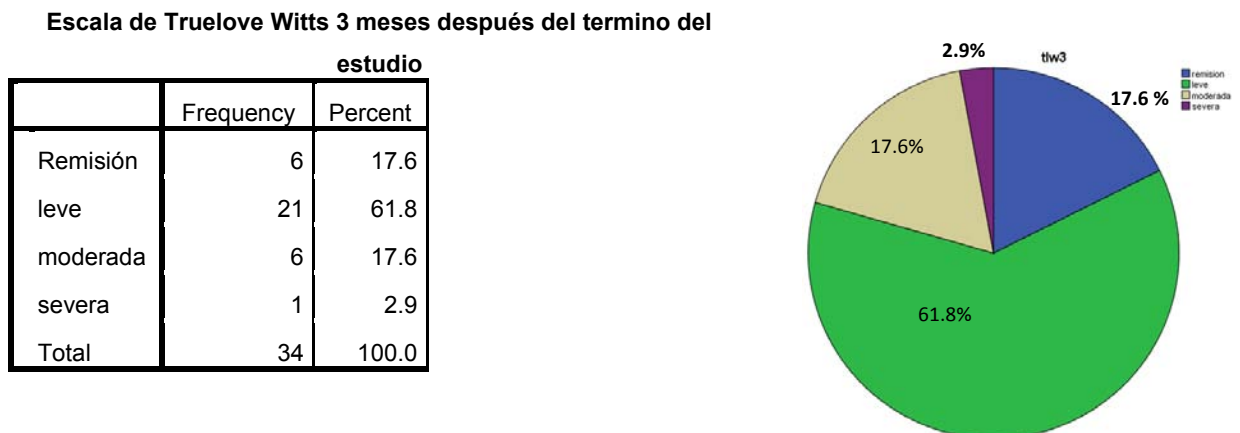
Al término del ciclo de tres meses de la toma de los probióticos combinados 24 de esos pacientes se encontraban en actividad leve ( 70.6 %) y 10 de ellos en actividad moderada (29.4%). Fig.6.

Fig.6



Tres meses después del término del ciclo de tres meses de la toma de los probióticos combinados 6 (17.6%) de los pacientes estuvieron en remisión, 21 en actividad leve (61.8%) , 6 (17.6 %) en actividad moderada y 1(2.9%) en actividad severa. Fig.7

Fig. 7





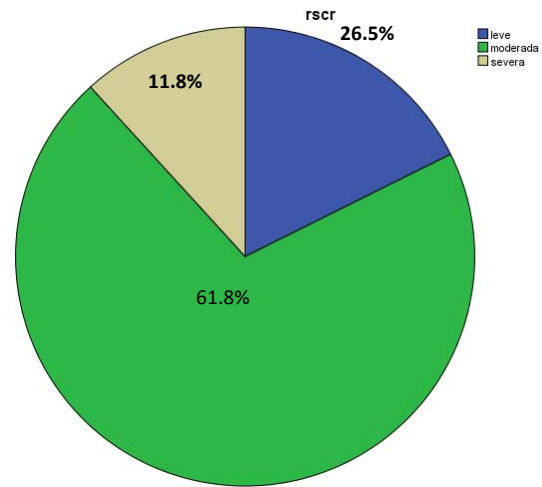
2.- Estadificación endoscópica:

A la evaluación endoscópica de la mucosa de recto evaluada mediante rectosigmoidoscopia rígida al inicio del estudio 9 (26.5 %) pacientes tuvieron hallazgos compatibles con Mayo 1 , 21 de ellos (61.8%) Mayo 2, y finalmente 4 de ellos (11.8%) Mayo 3. Fig.8.

Fig. 8

Escala endoscópica de Mayo al inicio del estudio

Mayo	Frequency	Percent
1:leve	9	26.5
2:Moderado	21	61.8
3:Severo	4	11.8
Total	34	100.0

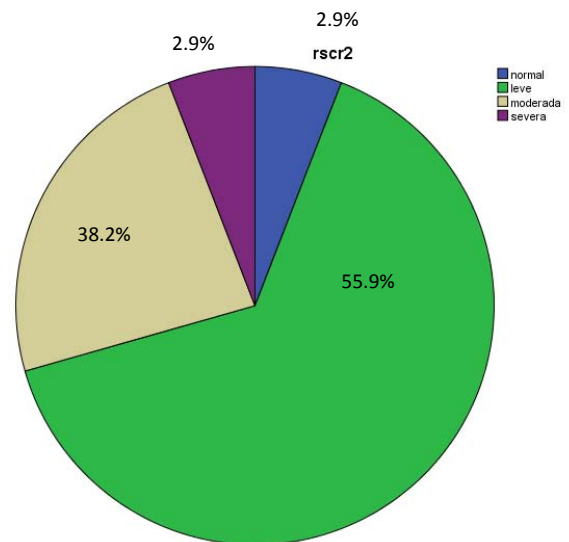


Al termino del ciclo de tres meses de toma de probioticos combinados, la evaluación endoscópica de la mucosa de recto evaluada también mediante rectosigmoidoscopia rígida, mostró que 1 (2.9 %) pacientes tuvieron hallazgos compatibles con Mayo 0 , 19 de ellos (55.9%) Mayo 1, 13 (38.2%) con Mayo 2 y finalmente 1 de ellos (2.9%) con Mayo 3. Fig. 9.

Fig. 9

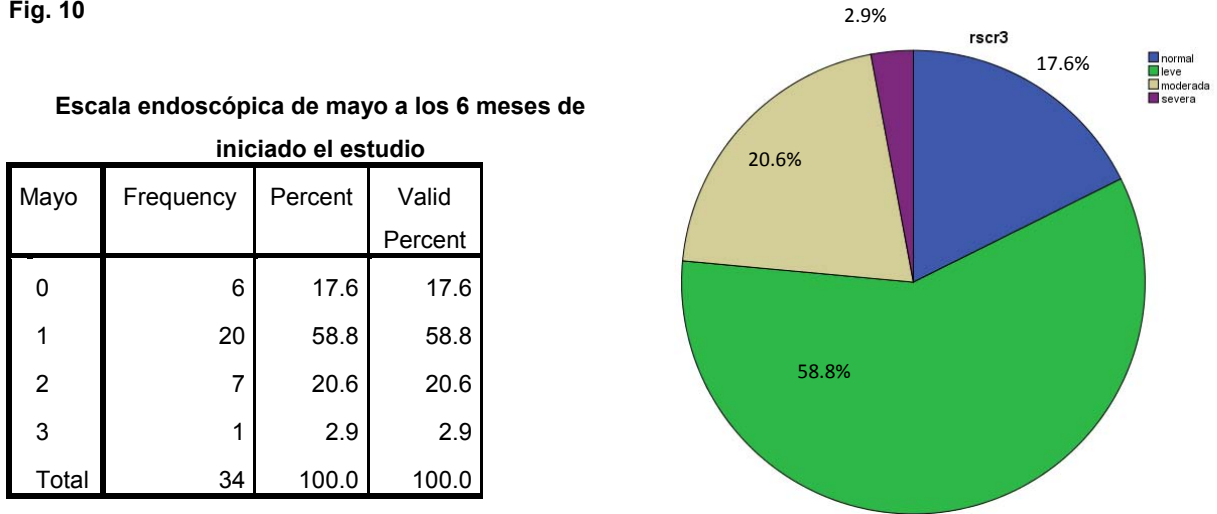
Escala endoscópica de Mayo los tres meses de iniciado el estudio

Mayo	Frequency	Percent
0	1	2.9
1	19	55.9
2	13	38.2
3	1	2.9
Total	34	100.0



Tres meses posterior al termino del ciclo de tres meses de toma de probioticos combinados, la evaluación endoscópica de la mucosa de recto evaluada también mediante rectosigmoidoscopia rígida, mostró que 6 (17.6 %) pacientes tuvieron hallazgos compatibles con Mayo 0 , 20 de ellos (58.8%) Mayo 1, 7 (20.6%) con Mayo 2 y finalmente 1 de ellos (2.9%) con Mayo 3. Fig. 10.

Fig. 10

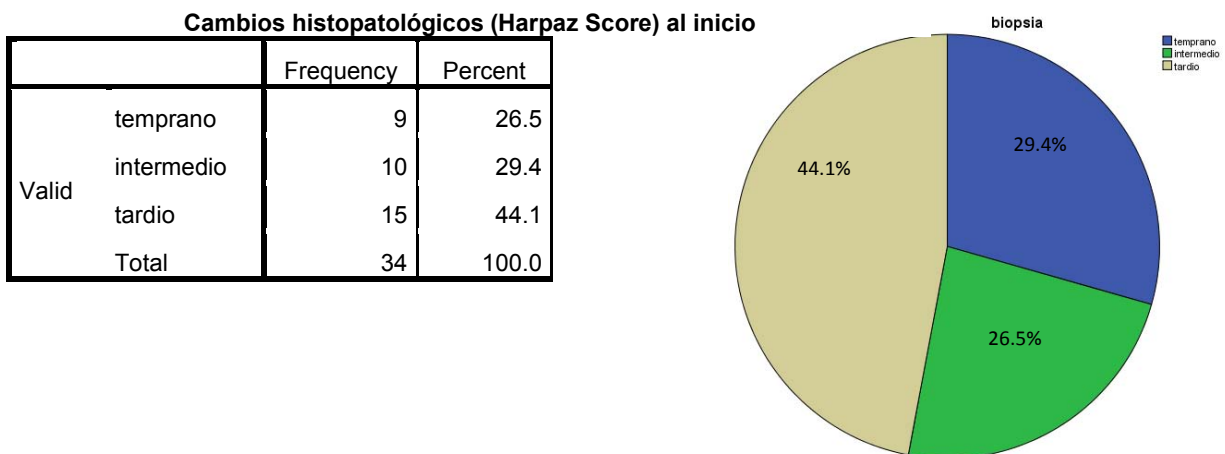


### 3.- Estadificación histopatológica:

Los hallazgos histopatológicos fueron analizados en base al Harpaz Score que divide los hallazgos en tempranos, intermedios y tardíos.

Los resultados en la primera medición al inicio del estudio fueron de 9 pacientes (26.5%) cambios tempranos, 10 de ellos (29.4%) con cambios intermedios y 15 de ellos (44.1%) con cambios tardíos. Fig. 11.

Fig. 11

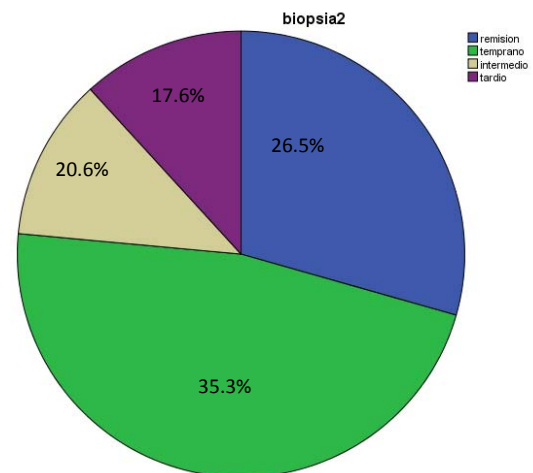


Al término del ciclo de tres meses de toma de probióticos combinados, la evaluación histológica estadificó a 7 pacientes (20.6%) en remisión, 12 de ellos (35.3%) con cambios tempranos, 9 de ellos (25.5%) con cambios intermedios y 6 de ellos (17.6%) con cambios tardíos. Fig. 12.

Fig. 12

Cambios histopatológicos (Harpaz Score) a los tres meses del inicio del estudio

	Frequency	Percent
remision	7	20.6
temprano	12	35.3
Valid intermedio	9	26.5
tardio	6	17.6
Total	34	100.0

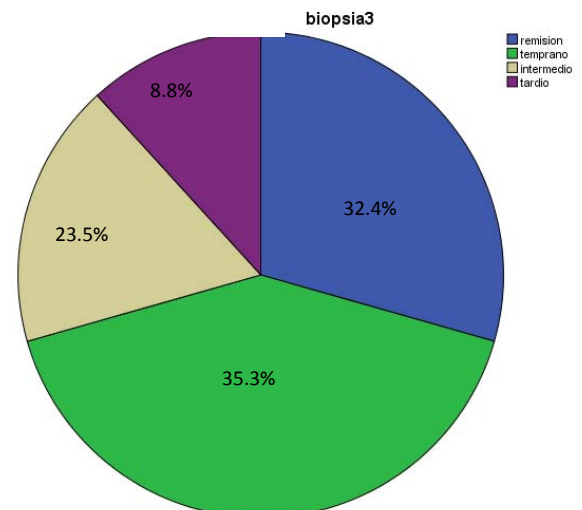


Tres meses posterior al término del ciclo de toma de probióticos combinados, la evaluación histológica estadificó a 8 pacientes (23.5%) en remisión, 12 de ellos (35.3%) con cambios tempranos, 11 de ellos (32.4%) con cambios intermedios y 3 de ellos (8.8%) con cambios tardíos. Fig. 13.

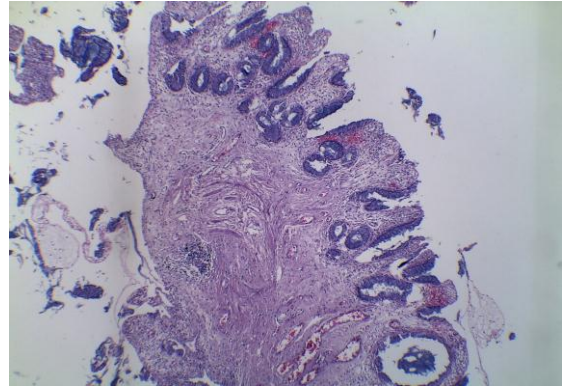
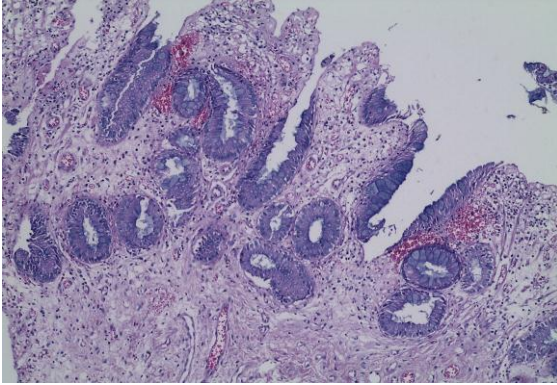
Fig. 13

Cambios histopatológicos (Harpaz Score) a los seis meses del inicio del estudio

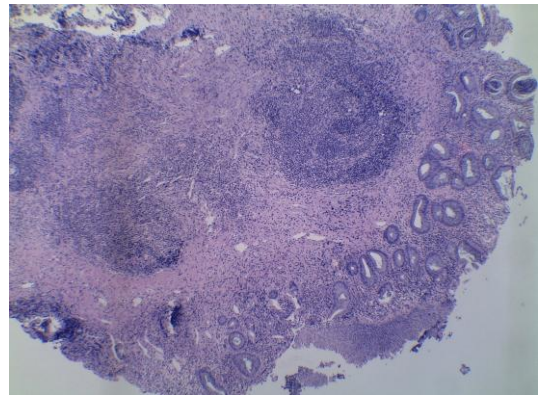
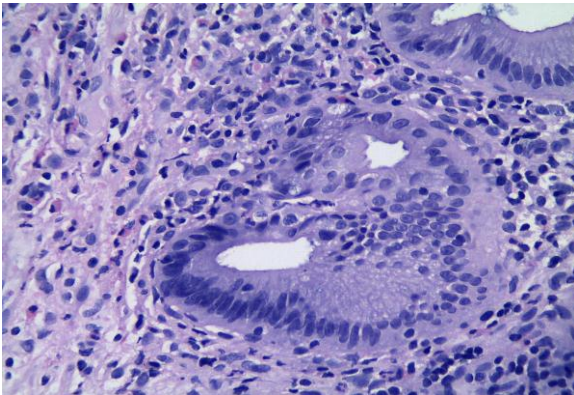
	Frequency	Percent
remision	8	23.5
temprano	12	35.3
Valid intermedio	11	32.4
tardio	3	8.8
Total	34	100.0



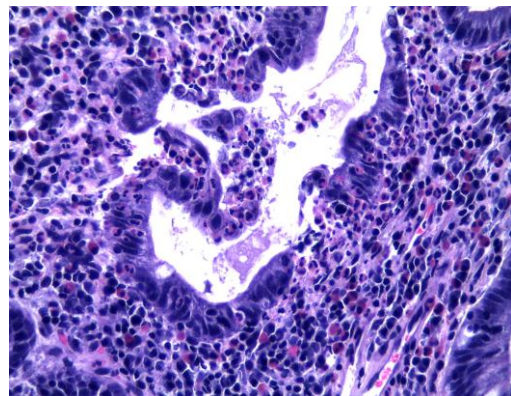
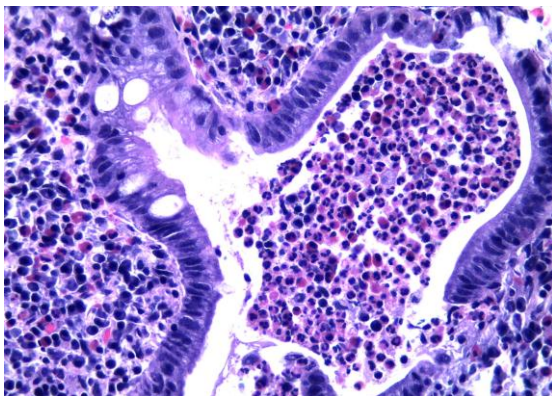
## Evolución histológica de un paciente del grupo de probióticos



Epitelio cilíndrico alto con preservación de la mucoproducción. Nucleos ligeramente aumentados. La lámina propia edematosa, fibrosa, poco vascularizada, infiltrado de mononucleares, criptas pequeñas, sin criptitis ni microabscesos. Harpaz 1.



Perfil mucoso irregular con zonas de epitelio desprendido, disminución de la mucoproducción, algunos leucocitos intraepiteliales, no hay microabscesos, ni criptitis, lamina propia ensanchada, edema leve e infiltrado mixto, disminución del número de las criptas, atrofia. Harpaz 0



Criptitis hasta en el 60% de la superficie estudiada, se evidencian microabscesos y criptitis. Harpaz 2.

## COMPARACIÓN DE AMBOS GRUPOS

Al comparar las variables de ambos grupos al termino de los tres meses de la toma de probióticos combinados los resultados fueron los siguientes (Ver tabla 1) :

<b>MEDICION A LOS 3 MESES</b>			
	<b>CON PROBIOTICO</b>	<b>SIN PROBIOTICO</b>	<b>CHI2</b>
<b>SANGRE EN HECES</b>			0.04
LEVE (<4 evac.)	10 (29.4%)	7 (20.59%)	
MODERADA	4 (11.76%)	13 (38.23%)	
<b>RSCR</b>			0.147
NORMAL	1 (2.9%)	0 (0%)	
LEVE	11 (32.35%)	8 (23.52%)	
MODERADA	4 (11.76%)	9 (26.47%)	
SEVERA	1 (2.9%)	0 (0%)	
<b>TLW</b>			0.225
LEVE	13 (38.23%)	11 (32.35%)	
MODERADA	4 (11.76%)	6 (17.64%)	
<b>BIOPSIA</b>			0.0001
REMISION	5 (14.70%)	2 (5.88%)	
TEMPRANO	8 (23.52%)	4 (11.76%)	
INTERMEDIO	2 (5.88%)	7 (20.58%)	
TARDIO	2 (5.88%)	4 (11.76%)	
<i>CHI<sup>2</sup> P SIGNIFICATIVA &lt;0.05</i>			

Tabla 1

Al comparar las variables de ambos grupos tres meses después haber terminado de tomar el ciclo de tres meses de probióticos combinados los resultados fueron los siguientes (Ver tabla 2):

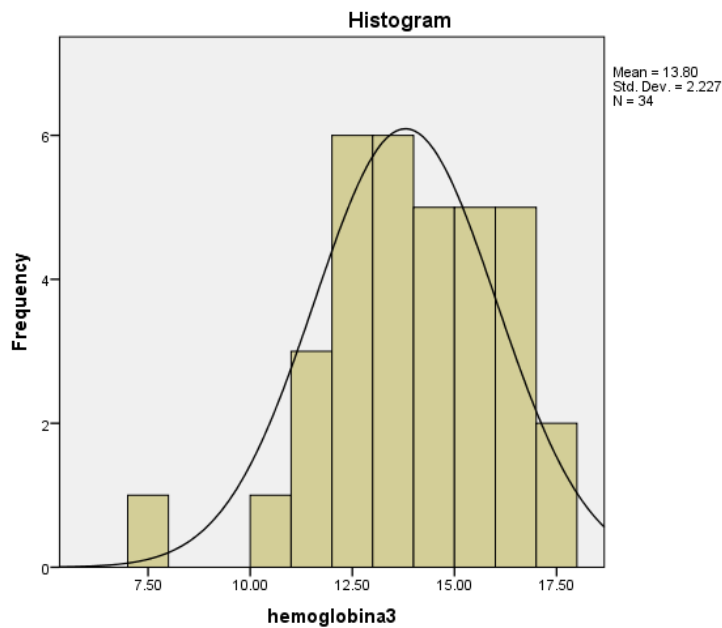
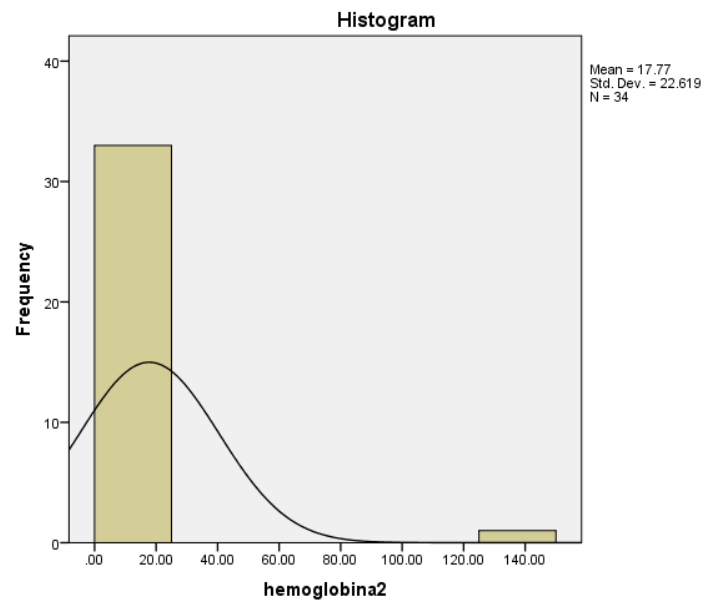
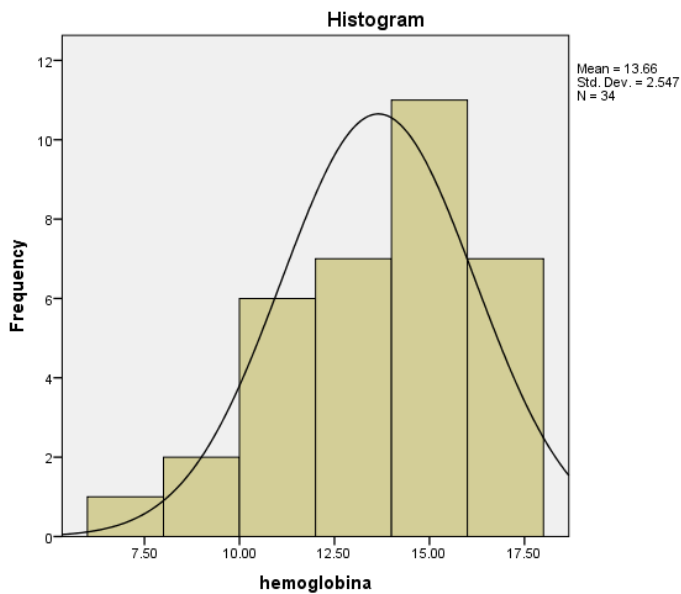
<b>MEDICION A LOS 6 MESES</b>			
	<b>CON PROBIOTICO</b>	<b>SIN PROBIOTICO</b>	<b>CHI2</b>
<b>SANGRE EN HECES</b>			0.016
LEVE (<4 evac.)	14 (41.17%)	7 (20.60%)	
MODERADA	3 (8.82%)	10 (29.41%)	
<b>RSCR</b>			0.029
NORMAL	6 (17.64%)	0 (0%)	
LEVE	9 (26.47%)	11 (32.35%)	
MODERADA	2 (5.88%)	5 (14.70%)	
SEVERA	0 (0%)	1 (2.94%)	
<b>TLW</b>			0.0001
REMISION	6 (17.64%)	0 (0%)	
LEVE	10 (29.41%)	11 (32.35%)	
MODERADA	1 (2.94%)	5 (14.70%)	
SEVERA	0 (0%)	1 (2.94%)	
<b>BIOPSIA</b>			0.353
REMISION	5 (14.70%)	3 (8.82%)	
TEMPRANO	7 (20.58%)	5 (14.70%)	
INTERMEDIO	3 (8.82%)	8 (23.52%)	
TARDIO	2 (5.88%)	1 (2.94%)	
<i>CHI<sup>2</sup> P SIGNIFICATIVA &lt;0.05</i>			

Tabla 2

## Hemoglobina:

### Global

Finalmente se realizó la correlación de medios con la prueba de T entre la hemoglobina basal y la medición a 3 meses se obtuvo una  $T = 1.063$   $df = 33$  IC 95% (-11.993 – 3.764) sig 0.688 y entre la medición basal de hemoglobina y la medición a 6 meses se obtuvo una  $T = 0.507$   $df = 33$  IC 95% (-0.722 – 0.434) sig 0.0001.



Sin probiótico

Se realizó la correlación de medios con la prueba de T entre la hemoglobina basal de los pacientes que no tomaron probiotico y la medición a 6 meses y se obtuvo una  $T = -1.099$   $df=16$  IC 95% (-1.32627 – .42038) sig 0.0001 .

Con probiótico.

También se analizó la correlación de medios con la prueba de T entre la hemoglobina basal de los pacientes que si tomaron probiotico y la medición a 6 meses y se obtuvo una  $T = 0.423$   $df=16$  IC 95% (-.66093 – .99035) sig .006.



## Discusión

Este estudio analiza retrospectivamente el comportamiento clínico, endoscópico e histopatológico de pacientes con diagnóstico de CU manejados de manera estandarizada con 5 ASA (mezalazina), que participaron en un ensayo clínico doble ciego con probióticos combinados Vs no probióticos, sometidos a un régimen de orientación nutricional especializada tanto el grupo estudio como el grupo control, así como seguimiento y monitoreo por parte del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional La Raza.

En nuestro estudio se observa una tendencia a la mejoría clínica de los pacientes incluidos y una mejoría global en el estado histológico que no fue estadísticamente significativo al comparar ambos grupos a los 6 meses.

### *Análisis global.*

Al final un porcentaje importante (17%) fueron inducidos a la remisión y el resto de ellos mostró tendencia a invertir las proporciones aumentando el número de los pacientes que se encontraban en actividad leve y disminuyendo el número de los que se encontraban en actividad moderada o severa, es decir, 6 meses después de la estadificación basal el aspecto clínico de los pacientes fue porcentualmente mejor que al inicio. Esto contrasta con la literatura; en CU se ha tratado de definir si los probióticos son útiles para la inducción o para el mantenimiento de la remisión encontrando resultados diversos. Kato y Cols. en un estudio doble ciego incluyeron 20 pacientes tratados con mesalazina y compararon leche fermentada con bifidobacterias contra placebo, tuvieron una remisión del 70% de la población estudiada a los 3 meses Vs 33% en el grupo control con una  $p < 0.01$ , si bien nuestro porcentaje de pacientes que entraron en remisión no fue tan elevado, es de resaltar que en la mayoría se observó una tendencia a la mejoría.

En la estadificación realizada justo al termino de la ingesta de los probioticos ó placebo, los pacientes ya mostraban resultados clínicos positivos los cuales a los 6 meses se mantuvieron presentes en la mayoría de los pacientes que los presentaban.

Endoscópicamente también hubo respuesta positiva porcentual a los tres y seis meses. Esto ya se había reportado antes, por ejemplo Furrie y Cols. Encontraron en el 2005 una disminución estadísticamente significativa al comparar los hallazgos de rectosigmoidoscopia y marcadores inflamatorios ( mRNA beta defensinas 2,3,4) ( TNF alfa e IL-1 alfa) entre dos grupos comparando bifidobacterim longum + Sinergy Vs placebo con una  $p=0.016$ ,  $0.016$  y  $0.018$  respectivamente. <sup>(24,25,26)</sup>

Se sabe que no siempre existe correlación entre el estadio clínico, con el histológico o el endoscópico, sin embargo en este ensayo se observó una tendencia a la mejoría de las características histológicas en las muestras estudiadas encontrándose al final de la prueba un porcentaje de los pacientes en remisión similar al que hubo con remisión clínica ( 23.5%), y una tendencia a la mejoría en los hallazgos de todo el grupo.

#### *Comparación de ambos grupos.*

Al comparar ambos grupos ( grupo de estudio Vs control) se encontró que a los tres meses, es decir al termino de la toma de probióticos combinados hubo mejoría estadísticamente significativa en la disminución de sangre en las evacuaciones, así como en los hallazgos histopatológicos con una  $p = 0.04$  y  $0.0001$  respectivamente.

A los 6 meses se encontró una mejoría principalmente clínica y los cambios benéficos en la estadificación histológica ya no se encontraban presentes de manera que pudiera demostrarse un impacto de los probioticos persistente a ese

intervalo de tiempo (  $p = 0.353$ ). Las ventajas principalmente se observaron en la disminución de sangrado, el grado de actividad endoscópica, y el estadio clínico-serológico evaluado con la escala del Truelove-witts de los pacientes que consumieron probióticos contra los que no lo hicieron ( $p = 0.016$ ,  $0.029$  y  $0.0001$  respectivamente). **Se analiza que tres meses posterior al término de un ciclo de probióticos combinados los pacientes se encuentran clínicamente mejor aunque el beneficio de la remisión histológica se pierde.** Es interesante que aunque se pueden encontrar en la bibliografía ensayos clínicos que evalúan la respuesta clínica y endoscópica con ciclos desde 4 a 8 semanas de distintas dosis y/o cepas de probióticos que incluso algunas son suministradas durante todo un año, de todos estos ensayos clínicos no hay un seguimiento que valore cuanto tiempo se mantienen los cambios positivos después de la suspensión de los probióticos y tampoco que mencionen su correlación histopatológica. (4,8,10,11,12)

Con estos datos se podría inferir que los probióticos combinados utilizados en este estudio podrían ser de utilidad prescritos conjuntamente al tratamiento médico establecido en los pacientes con CU de actividad leve y moderada, aunado a un adecuado régimen de orientación nutricional sin embargo los beneficios atribuibles a su uso ( en cuanto a lograr remisión histológica ) no van más allá de tres meses después del término de su administración.

Existen otras combinaciones de pre y probióticos que han mostrado como beneficio el mantenimiento de la remisión pero este no fue el caso en este estudio. A este respecto la mayor parte de los estudios no han mostrado resultados contundentes a largo plazo, sin embargo Ishikawa y Cols. Encontraron que al comparar el porcentaje de remisión a los 12 meses de pacientes aleatorizados en dos grupos Mezalazina sola Vs Mezalazina + bifidobacterias el 70% de este último grupo se encontraba aún en remisión en contraste con un 10% de los pacientes con mezalazina sola obteniendo una  $p = 0.01$ . Es importante mencionar que estos pacientes tuvieron administración continua de probióticos durante todo el año aunque la dosis recibida era inferior. (24,25,26)

Aunque el tratamiento activo con probióticos induce cambios en la respuesta

inmune de personas con enfermedad inflamatoria intestinal (caracterizadas por una disminución en el número de monocitos y células dendríticas productoras de IFN y un aumento de la secreción de IL-10 y TGFb) <sup>(25)</sup>, la mayor parte de los ensayos clínicos realizados no han demostrado un efecto contundente en la evolución clínica de estos pacientes <sup>(24,25,26)</sup>. No obstante, un reciente meta-análisis concluye que el tratamiento con probióticos puede ser efectivo para pacientes con colitis ulcerosa durante el periodo de remisión para prolongar los efectos de la misma <sup>(27)</sup>.

No se sabe cual es el mecanismo molecular de estos hechos. Podríamos agregar que se ha demostrado la existencia de un trastorno en la inmunidad de la mucosa, probablemente determinado genéticamente (NOD2 está implicado en el reconocimiento de péptidos bacterianos específicos y en la consiguiente activación de la respuesta inmune), que origina una inmunorreactividad anormal o exagerada contra elementos ambientales como la propia flora comensal. Esto induce daño inflamatorio a la mucosa y perpetúa las lesiones hacia la cronicidad. Ocurre, por tanto, una alteración en el contenido bacteriano intestinal y en la interacción huésped-flora bacteriana que se conoce como disbiosis. Sin embargo esto arroja una paradoja: Al restaurar la flora bacteriana ¿estaríamos contribuyendo a perpetuar las lesiones? ¿o es que al favorecer la presencia de estos microorganismos aumentamos la disponibilidad de los ácidos grasos de cadena corta, producto de su metabolismo, generando así las condiciones propicias para el restablecimiento de la mucosa?.

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

Los mecanismos por lo que el empleo de probióticos puede ser eficaz en EII se resumen en : efectos metabólicos (al aumentar la disponibilidad de ácidos grasos de cadena corta), protectores ( al servir de mecanismo de barrera) y tróficos (al fomentar la protección e integridad de la mucosa intestinal) <sup>(28)</sup>.

De estos resultados se extraen observaciones interesantes. Principalmente recalcar la importancia del abordaje multidisciplinario y la emergente necesidad de dar más atención a este grupo de pacientes.

El hecho de que se hayan encontrado beneficios individuales tanto en el grupo de estudio como en el grupo control, especialmente en los niveles de hemoglobina, y en su estadio clínico global nos hace concluir que la asesoría nutricional individualizada, el manejo interdisciplinario y la motivación del paciente son elementos clave en su evolución y respuesta al tratamiento.

El bajo número de pacientes, el seguimiento limitado a 6 meses y el hecho de que no se realizó el aislamiento de las cepas administradas en heces son las principales limitantes del presente estudio ya que no se logra dilucidar exactamente cuánto tiempo después de la administración de los probióticos se pierden sus beneficios por completo. Se requieren más estudios con mayor número de pacientes para lograr llegar a una conclusión más acertada.

## Conclusiones

La orientación nutricional debe considerarse un componente integral en el manejo de los pacientes con EII. Los probióticos combinados son una opción de tratamiento aceptable coadyuvante a la terapia médica, que condicionan mejoría clínica, endoscópica e histopatológica, sin embargo debe tomarse en cuenta que la combinación de *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. Bifidobacterium infantis* y *L. Streptococcus thermophilus* con una dosis de  $4 \times 10^{11}$  UFC, 2 veces al día por tres meses no mantienen el beneficio de la remisión histopatológica más allá de tres meses.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Ballesteros M.D., et al, Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal; *Nutr Hosp.* 2010; 25 (2): 181-192
2. Monstad I., et al; Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies; *Annals of Gastroenterology* 2014; 27, 95-104
3. E. Richman\* & J. M. Rhodes; Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease ; *Aliment Pharmacol Ther*, 2013; 38: 1156–1171
4. Dignass et. al, Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management; *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; 1: 1-40
5. Ramírez Cabezas Francisco José, *Prevalencia de factores asociados en colitis ulcerativa crónica inespecífica en el servicio de Coloproctología del "Centro Médico Nacional la raza*. Tesis de especialidad en coloproctología. México DF, citado en 01/mayo/15.
6. Porben S.S., et. al Los probióticos en la Práctica Médica: Razones para su uso. *Rev Cub Aliment Nutr* 2009;19(1):124-132
7. Oliveira Fuster G., González I. ; Probióticos y Prebióticos en la Practica Clínica. *Nutr Hop.* 2007;22:26-34
8. Manzano A. Claudia, Estupiñan G. Diana, Elpidia Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos qué dice la evidencia. *Rev Chil Nutr*, 2012; 39: 98-110
9. Gutierrez Samperio Cesar, Arrubarrena Aragon Victor Manuel, Campos Salvador francisco, *Fisiopatología quirúrgica del aparato Digestivo*. Editorial Manual Moderno, 2002, 3ª Edición. Pag.355, 359
10. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne , León-Sanz M, Sch tz T y cols. ESPEN guidelines on enteral nutrition: *Gastroenterology*. *Clinical nutrition* 2006; 25: 260-74

11. S. Santana Porbén. Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el habito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa. *Nutr. Hosp.* 2010;25 : 6
12. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico. A single hospital-based study in a 20 year period (1987-2006). *J Clin. Gastroenterol.* 2009;43:221-4.
13. Aguilera-Carrera A. Et al; Probióticos. *Rev Gastroenterol Mex*, 2011; 76: 10-
14. Yasushi Yoshimatsu, et. Al; Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis; *World J Gastroenterol.* 2015 ; 21(19): 5985-5994
15. Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, Liu YH, Dan HL, Jian YT, Chen XQ. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2004; **10**: 1521-1525
16. Miele E, et. Al, Effect of a probiotic preparation on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:437-43.
17. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*; 2004; **53**: 1617-1623
18. Brigidi P, et. al Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhea; *J. Nutr.*; 2007;137: 803S–811S,.
19. Furrie E, et. al Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005;54: 242–249
20. Magro F. et. Al ; European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease; *Journal of Crohn's and Colitis* (2013) 7, 827–851



- 21.** Bryant R.V et al, Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is complete remission the new treatment paradigm? An IOBD initiative; *Journal of Crohn and colitis* 2014; 8; 1582-1597.
- 22.** Fiel MQL, Suriawinita A, et al. Histologic grading of disease activity in chronic IBD: inter- and intra-observer variation amongst pathologists with different levels of experience. *Mod Pathol* 2003;16:118A.
- 23.** Kato K, Mizuno S, Umesaki Y y cols. Randomized placebo- controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-41.
- 24.** Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A y cols. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a ran- domised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54: 242-9.
- 25.** Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M y cols. VSL#3 probiotic-mixture induces remis- sion in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroente- rol* 2005; 100 (7): 1539-46
- 26.** shikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fer- mented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 56-63.
- 27.** Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Ji- ang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta- analysis. *J World J Gastroenterol* 2010; 16(15):1908-15
- 28.** Rioux KP, Fedorak RN. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (3): 260-303