

Original

# Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa

S. Santana Porbén

*Profesor de Bioquímica. Escuela de Medicina de La Habana. La Habana. Cuba.*

## Resumen

Se condujo un ensayo clínico *quasi*-experimental para evaluar la tolerancia, seguridad y utilidad de una combinación de 4 lactobacilos + 1 bifidobacteria añadida a la medicación regular de pacientes de CU Colitis ulcerosa con daño mucosal variable. La efectividad del tratamiento con probióticos se estimó de cambios en el hábito defecatorio del enfermo, la composición corporal, e indicadores bioquímicos selectos de la actividad de la enfermedad, y el estado nutricional. Cincuenta enfermos ingresaron consecutivamente en el ensayo entre Diciembre del 2005-Junio del 2009 (Grupo Control: 29; Grupo Tratamiento: 21). Veinte de ellos completaron el tratamiento con probióticos. La efectividad de la medicación regular se registró con 24 pacientes controles. Se acumularon 36 días de tratamiento con la combinación de probióticos por paciente. La tasa de obediencia del tratamiento fue del 99.3%. Se perdieron 5 días de tratamiento por no disponibilidad del producto. No se reportaron reacciones adversas al uso de la combinación empleada de probióticos. Se registraron 2 fallecidos durante la conducción del estudio, uno en cada grupo. Se comprobó mejoría de la calidad [RR Riesgo relativo: 1,69; 95% IC: 0,87-3,27]; la frecuencia [RR: 1,35; 95% IC: 0,15-11,90]; y el volumen [RR: 1,11; 95% IC: 0,16-7,63] de las deposiciones en los pacientes tratados, si bien la variabilidad biológica observada impidió que estas tendencias alcanzaran fuerza estadística. El tratamiento con probióticos también resultó en una reducción de la ocurrencia de deposiciones nocturnas [RR: 1,75; 95% IC: 0,53-5,73]. El tratamiento con probióticos previno la aparición de cambios no deseados en el hábito defecatorio de los enfermos tratados que se presentaron libres de síntomas, pero el efecto observado no fue superior al de los medicamentos empleados. Los probióticos usados no influyeron sobre la enterorragia. El uso de la combinación de probióticos

## INFLUENCE OF A COMBINATION OF LACTOBACILLI AND BIFIDOBACTERIA UPON DISEASE ACTIVITY, STOOL PATTERN AND NUTRITIONAL STATUS OF ULCERATIVE COLITIS PATIENTS

### Abstract

A *quasi*-experimental clinical assay was carried out to assess the tolerance, safety and usefulness of a 4 lactobacilli + 1 bifidobacterium combination as adjuvant to the pharmacological treatment of UC Ulcerative colitis patients differing in mucosal change. The effectiveness of the probiotic treatment was assessed from changes in patient's stool pattern, body composition, and selected biochemical indicators of disease activity and nutritional status. Fifty patients entered consecutively in the trial between December 2005-June 2009 (Control Group: 29; Treatment Group: 21). Twenty of them completed treatment with probiotics. Effectiveness of regular pharmacological treatment was recorded with 24 control patients. Thirty-six days of probiotic treatment per patient were accumulated. Probiotic treatment obedience rate was 99.3%. Five days of treatment were lost due to non-availability of the product. No adverse reactions were reported after probiotic treatment. Two deaths were recorded after completion of the study, one on each group. Improvement in the quality of the stools [RR Relative risk: 1.69; 95% IC: 0.87-3.27]; frequency [RR: 1.35; 95% IC: 0.15-11.90]; and volume [RR: 1.11; 95% IC: 0.16-7.63] was observed in treated patients, although biological variability prevented these trends to become statistically significant. Probiotic treatment also resulted in reduction of occurrence of nocturnal depositions [RR: 1.75; 95% IC: 0.53-5.73]. Probiotic treatment prevented the onset of undesirable changes in stool pattern of treated patients who presented free of symptoms, but observed effect was no superior to that of medication administered. Probiotic treatment did not influence upon presence of blood in stools. Probiotic treatment also resulted in reduction of disease activity and ESR Erythro-sedimentation rate, respectively [Change in the Clinical Activity Index: Control Group:  $-1.1 \pm 3.2$  vs. Treatment Group:  $-4.1 \pm 3.3$ ;  $p < 0.05$ ; Change in ESR: Control Group:  $3.6 \pm 16.4$  vs. Treatment Group:  $-6.7 \pm 15.6$ ;  $p < 0.05$ ]. Adjuvant probiotic treatment resulted in

**Correspondencia:** Sergio Santana Porbén.  
Hospital Hermanos Ameijeiras.  
San Lázaro, 701.  
La Habana (Cuba).  
E-mail: ssergito@infomed.sld.cu

Recibido: 15-XII-2009.  
1ª Revisión: 25-XII-2009.  
Aceptado: 15-III-2010.

también resultó en una disminución de la actividad de la enfermedad y la ESR Eritrosedimentación, respectivamente [*Cambio en el Índice de Actividad Clínica*: Grupo Control:  $-1,1 \pm 3,2$  vs Grupo Tratamiento:  $-4,1 \pm 3,3$ ;  $p < 0,05$ ; *Cambio en la ESR*: Grupo Control:  $3,6 \pm 16,4$  vs Grupo Tratamiento:  $-6,7 \pm 15,6$ ;  $p < 0,05$ ]. El tratamiento adyuvante con probióticos resultó en un aumento del peso corporal, a expensas de un incremento de la CB Circunferencia del brazo y la suma de los pliegues cutáneos. Este efecto sobre el peso corporal no fue atribuible a un incremento sustancial de los ingresos dietéticos del enfermo tratado. A pesar de la heterogeneidad clínica asociada al daño mucosal en la CU, el tratamiento con probióticos puede traer efectos beneficiosos sobre el hábito defecatorio del paciente, la composición corporal, e indicadores bioquímicos selectos de actividad de la enfermedad. La invarianza de grupo-a-grupo de los ingresos dietéticos pudiera implicar que los cambios observados en las variables de respuesta no fueron el resultado de un efecto placebo de la combinación empleada de probióticos.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:971-983)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4629

Palabras clave: *Probióticos. Colitis ulcerosa. Lactobacilos. Bifidobacterias. Diarreas. Enterorragia. Ensayo clínico.*

## Introducción

En años recientes se han acumulado evidencias de la utilidad de diferentes cepas microbianas sobre distintos aspectos del cuadro clínico de pacientes aquejados de CU Colitis ulcerosa<sup>1</sup>. Las bacterias tenidas como probióticos (aisladas/en combinación) pueden ejercer efectos terapéuticos a través de acciones locales, a nivel de la mucosa colónica; o sistémicas, sobre mecanismos de regulación del medio interno y la actividad del sistema inmune, por solo mencionar algunos<sup>2</sup>. Las acciones locales de estos microorganismos podrían resultar en estabilización de las lesiones presentes en la mucosa del colon, junto con restauración del microentorno propio del órgano sano. Por su parte, las acciones sistémicas de tales especies traerían consigo una mejor coordinación de los elementos participantes en la respuesta inmune, a través de señales humorales, y con ello, una mejor capacidad de la economía para regular el medio interno<sup>2</sup>.

La DEN Desnutrición energético-nutricional es un rasgo distintivo del cuadro clínico del paciente aquejado de CU. Se ha reportado que la frecuencia de desnutrición en la CU es del 5-50%<sup>3-4</sup>. La desnutrición puede depender tanto del estado de actividad de la enfermedad, como de la respuesta al tratamiento farmacológico, y las restricciones alimentarias instaladas<sup>4-5</sup>. La desnutrición también puede estar asociada a la presencia de diarreas en el enfermo<sup>5-7</sup>. La desnutrición fue del 80.0% en 20 pacientes atendidos entre 1997-2005 por el autor en el Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (La Habana, Cuba)<sup>1</sup>. El

increase of body weight, at the expenses of increase of MAMC Mid-arm Muscle Circumference and sum of skinfolds. Probiotic effect upon body weight was not attributed to increased food intakes in treated patients. In spite of clinical heterogeneity associated to mucosal damage in UC, probiotic treatment might result in beneficial effects upon patient's stool pattern, body composition, and selected biochemical indicators of disease activity. Invariance of food intakes could imply that observed changes in response variables were not the result of a placebo effect of used probiotic combination.

(*Nutr Hosp.* 2010;25:971-983)

DOI:10.3305/nh.2010.25.6.4629

Key words: *Probiotics. Ulcerative colitis. Lactobacili. Bifidobacteria. Diarrhea. Bloody stools. Clinical trial.*

75,0% de los enfermos incluidos en esta serie de estudio mostró daños mucosales entre moderados y graves. La diarrea constituyó el elemento clínico predominante. En esta serie se reportaron 2 fallecidos. Otros 2 pacientes fallecieron después de la realización de una proctocolectomía programada.

Por todo lo anterior, se especuló que la inclusión de una combinación de (lactobacilos + bifido-bacterias) en el tratamiento de la CU podría resultar en una modificación del hábito defecatorio, junto con una remisión de los signos de actividad de la enfermedad. Estos efectos locales podrían traer consigo una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica que puede acompañar a la CU descompensada. Eventualmente, todos estos cambios pueden mejorar el estado nutricional del enfermo, y con ello, una mejor tolerancia al tratamiento farmacológico. Estas ideas se han sintetizado en el modelo expuesto en la figura 1. Se hipotetizó que la introducción de una combinación de probióticos en el tratamiento de la CU podría resultar en disminución de los signos de actividad de la enfermedad; mejoría del patrón defecatorio; reducción del tono de la respuesta inflamatoria sistémica; y mejoría del estado nutricional del paciente.

## Material y método

*Diseño del estudio:* Se condujo un ensayo clínico *quasi*-experimental para responder a las hipótesis avanzadas<sup>8</sup>. Las características del ensayo conducido se muestran en la figura 2. Los pacientes participantes

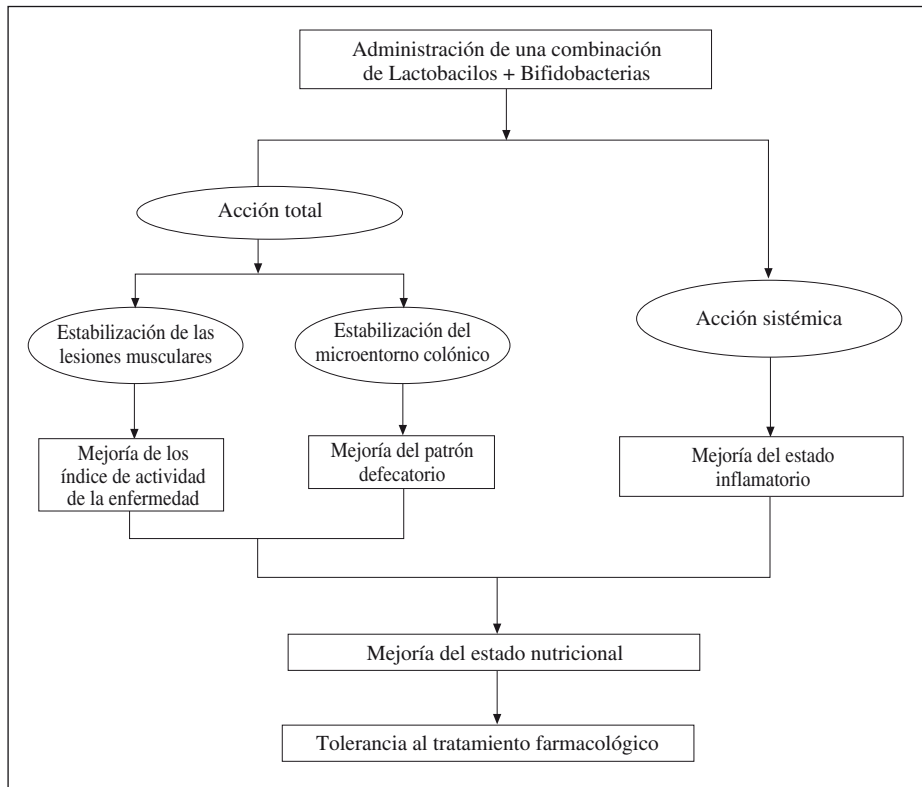


Fig. 1.—Modelo de pensamiento seguido en la conducción del estudio presente.

en este estudio se reclutaron de entre aquellos atendidos en la práctica de los servicios de Gastroenterología de 2 instituciones terciaras de salud de La Habana. Los pacientes provinieron indistintamente de la atención ambulatoria, de la internación hospitalaria por descompensación de la enfermedad, o de la etapa de reclutamiento previa a la participación en un protocolo terapéutico experimental.

**Selección de los pacientes:** Los enfermos se incluyeron en este estudio si mostraban daños mucosales des-

pues de la realización de inspección colonoscópica; y no presentaban un marco cólico mutilado quirúrgicamente. En consecuencia, se excluyeron aquellos pacientes en los que no se pudo demostrar presencia de daño mucosal, o que sufrieron mutilaciones quirúrgicas del marco cólico. También se excluyeron del estudio aquellos pacientes en los que se insertó otra enfermedad, además de la CU, que pudiera distorsionar el curso del tratamiento habitual, o afectar el resultado de las variables indicadoras propuestas. Los daños presen-

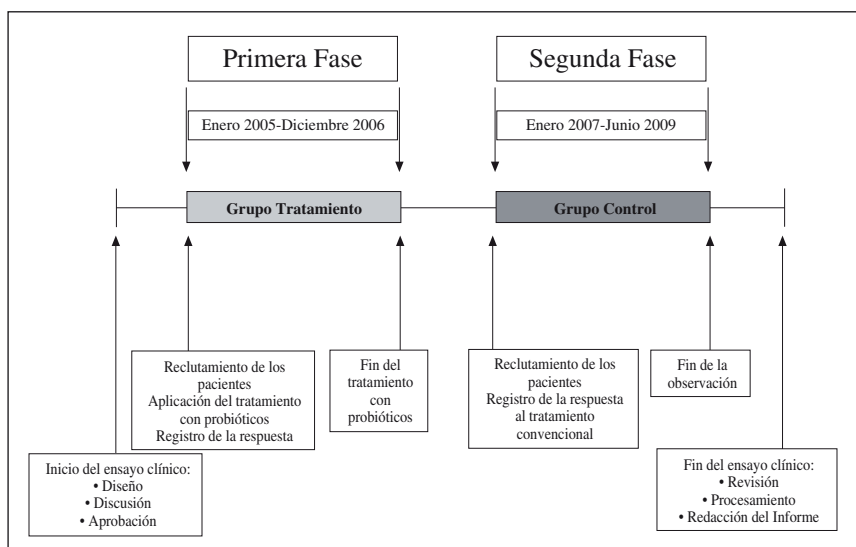


Fig. 2.—Diseño experimental seguido en el presente estudio.

### Anexo I

#### Sistema empleado en la estratificación de los daños observados en la mucosa del colon

Indicador	Gravedad de las lesiones		
	Leve	Moderada	Grave
	I	II-III	IV
Localización	Segmentaria	Estados Intermedios	Universal
Ulceraciones	Presentes	Estados Intermedios	Presentes
Pérdida del patrón vascular/Palidez de la mucosa	Sí	Estados Intermedios	Sí
Eritema de la mucosa	No/Sí	Estados Intermedios	Sí
Friabilidad de la mucosa/Sangrado fácil	No/Sí	Estados Intermedios	Sí
Pseudopólipos	No	Estados Intermedios	Sí
Haustras	Preservadas	Estados Intermedios	Ausentes
Longitud del marco cólico	Preservada	Estados Intermedios	Acortada Microcolon presente
Válvula ileocecal	Preservada	Estados Intermedios	Deformada/Incompetente
Otras alteraciones	Ausentes	Estados Intermedios	Estenosis de la luz

tes en la mucosa del colon se estratificaron según el sistema expuesto en el Anexo 1.

La actividad de la enfermedad se determinó mediante un índice clínico propuesto previamente<sup>9</sup>. La extensión y gravedad de las lesiones de la mucosa del colon se evaluó mediante un Índice de Gravedad Endoscópica<sup>10</sup>. El Índice de Gravedad Endoscópica puede devolver resultados negativos, en particular si los valores de la Albúmina sérica se encuentran dentro de los intervalos biológicos de referencia. En caso de que el valor del Índice de Gravedad Endoscópica fuera menor de cero, éste se reajustó a cero<sup>10</sup>.

*Acciones iniciales conducidas sobre el paciente:* Al ingreso en el ensayo, se condujeron las acciones siguientes sobre el paciente: Interrogatorio y Examen físico general; ESG Encuesta Subjetiva Global del estado nutricional; Perfil nutricional antropométrico; Perfil nutricional humoral; Perfil inflamatorio; y Recordatorio de 24 horas. Mediante el Interrogatorio se obtuvieron datos sobre el tiempo de evolución de la enfermedad, los tratamientos recibidos, las complicaciones sufridas en el curso de la enfermedad, y el tratamiento de las mismas. Se registró el hábito defecatorio corriente para establecer la frecuencia, calidad, volumen, y la presencia de sangre en las heces, según pautas avanzadas previamente<sup>11</sup>. El Examen físico comprendió el registro de los signos vitales, y la identificación de edemas. El estado nutricional del paciente se estableció mediante la ESG<sup>12</sup>, administrada según un procedimiento definido localmente<sup>13</sup>. El Perfil antropométrico del paciente se obtuvo del registro de la Talla, el Peso, la Circunferencia del brazo, y los pliegues cutáneos tricípital y subescapular mediante procedimientos descritos previamente<sup>14</sup>. El Perfil se completó con el cálculo del IMC Índice de Masa Corporal y la suma de los pliegues cutáneos. El Perfil bioquímico se integró con las determinaciones de Hemoglobina, Hematocrito, CTL Conteo Total de Linfocitos, Albúmina,

Colesterol y ESR Eritrosedimentación. La obtención, preparación y almacenamiento de las muestras de sangre de los pacientes, y las determinaciones analíticas, se hicieron según los protocolos localmente vigentes en los servicios de Laboratorio Clínico de las instituciones que atendían a los enfermos. Los ingresos energéticos y nitrogenados del participante se estimaron mediante técnicas de recordatorios de 24 horas<sup>15</sup>.

*Intervención principal:* La combinación de probióticos empleada en este ensayo contenía  $3,3 \times 10^9$  unidades formadoras de colonias distribuidas como sigue: *L. rhamnosus*:  $660 \times 10^6$ ; *L. plantarum*:  $660 \times 10^6$ ; *L. casei*:  $660 \times 10^6$ ; *L. acidophilus*:  $660 \times 10^6$ ; y *Bifidobacterium infantis*:  $660 \times 10^6$ ; Los pacientes incluidos en el Grupo Tratamiento recibieron diariamente 2 cápsulas en ayunas, en horas de la mañana, acompañadas de un vaso (250 mililitros) de agua. El tratamiento se prolongó durante 5 semanas. En todos los casos tratados se mantuvo la medicación regular. Las cápsulas con las cepas de probióticos fueron producidas por THT Company (Bélgica), y donadas por VESALE Pharmaceutica (Egeezeeen, Bélgica). Se discontinuó el tratamiento con la combinación de probióticos si se comprobó un empeoramiento de las diarreas y/o signos de intoxicación sistémica: ↓ TA, ↑ FC, ↑ T°C. Se previeron acciones correctivas en caso de estos posibles efectos adversos. Los pacientes incluidos en el Grupo Control fueron observados durante igual número de semanas para registrar la respuesta al tratamiento farmacológico habitual.

A la conclusión del período de observación del ensayo, se condujo un nuevo Perfil antropométrico, se estimaron los índices descritos previamente de actividad clínica y gravedad endoscópica; se obtuvieron muestras de sangre para los estudios bioquímicos e inmunológicos; y se determinaron los ingresos energéticos y nitrogenados mediante otro Recordatorio de 24 horas.

## Anexo II

### Proceso de d6cima de hip6tesis seguido en el estudio presente

<i>Primera Hip6tesis</i> Efecto sobre los signos de actividad de la enfermedad	Disminuci3n de los valores del Indice de actividad cl6nica, <sup>9</sup> y de Gravedad endosc3pica <sup>10</sup> en una magnitud superior a la observada del uso de la medicaci3n habitual.
<i>Segunda Hip6tesis</i> Efecto sobre el patr3n defecatorio	Atenuaci3n de los cambios no deseados en el patr3n defecatorio en una magnitud superior a la observada del uso de la medicaci3n habitual.
<i>Tercera Hip6tesis</i> Efecto sobre la respuesta inflamatoria sist6mica	Reducci3n de las cifras de Eritrosedimentaci3n en una magnitud superior a la observada del uso de la medicaci3n habitual.
<i>Cuarta Hip6tesis</i> Efecto sobre el estado nutricional	Mejor6a de indicadores selectos del estado nutricional en una magnitud superior a la observada del uso de la medicaci3n habitual.

*Otras intervenciones:* En casos seleccionados se instal3 un esquema de Nutrici3n enteral suplementaria con nutrientes gen6ricos sin fibra, seg6n recomendaciones publicadas previamente<sup>16</sup>. Los aportes diarios totalizaron ~200 kilocalor6as de energ6a no proteica y ~1.6 gramos de nitr3geno proteico. Los esquemas de Nutrici3n enteral suplementaria se orientaron al logro de ingresos diet6ticos suficientes en pacientes seleccionados<sup>16</sup>.

*Control de la calidad de la adhesi3n al tratamiento con probi3ticos:* La adhesi3n del paciente al tratamiento con probi3ticos se evalu3 a la conclusi3n del mismo seg6n una encuesta descrita previamente<sup>17</sup>.

*Seguimiento de los pacientes:* Los pacientes fueron evaluados ambulatoriamente cada 7 d6as. En cada consulta se registraron: Presi3n arterial, Frecuencia card6aca, Temperatura corporal; Peso; presencia de edemas; y las caracter6sticas del h6bito defecatorio. Tambi6n se evalu3 el cumplimiento del tratamiento, las desviaciones que ocurrieron, y la tolerancia al mismo. Los datos reunidos de los participantes en el ensayo se registraron en formularios creados *ad hoc*, y se vaciaron en un contenedor digital creado con EXCEL versi3n 7.0 para OFFICE 2003 de Microsoft (Redmont, Virginia, Estados Unidos).

*An6lisis estad6stico-matem6tico de los resultados:* Las caracter6sticas demogr6ficas, cl6nicas, antropom6tricas, y humorales de los pacientes participantes en este ensayo se describieron mediante estad6grafos param6tricos de locaci3n, dispersi3n y agregaci3n<sup>18</sup>.

Las hip6tesis de trabajo expuestas previamente se docimaron seg6n como se muestra en el Anexo 2. La respuesta al tratamiento con probi3ticos se midi3 mediante los cambios en los 6ndices de actividad cl6nica y gravedad endosc3pica; las variables antropom6tricas, hematol3gicas, bioqu6micas e inmunol3gicas; y las caracter6sticas del patr3n defecatorio. Para aquellas variables de respuesta distribuidas continuamente, se calcul3 la magnitud  $\Delta$  de cambio respecto de los valores basales como:

$$\text{Magnitud } \Delta \text{ de cambio} = [\text{Valor post-tratamiento} - \text{Valor pre-tratamiento}]$$

La magnitud de los cambios dentro-de-cada-grupo observados al final del per6odo de observaci3n del ensayo en las variables de respuesta distribuidas continuamente se evaluaron mediante el test "t" de Student para muestras apareadas<sup>19</sup>; mientras que la existencia de diferencias entre-grupos se determin3 mediante el test "t" de Student para muestras independientes<sup>19</sup>. Los cambios dentro-de-cada-grupo en las caracter6sticas del patr3n defecatorio se evaluaron mediante el test de McNemar para muestras apareadas<sup>20</sup>. Los cambios de grupo-a-grupo se docimaron mediante tests de an6lisis de tablas de contingencia basados en la distribuci3n ji-cuadrado<sup>19</sup>. En cualquier caso se adopt3 un valor cr6tico del 5% como estad6sticamente significativo<sup>21</sup>.

Los pacientes se trataron seg6n el principio de la "Intenci3n-de-Tratar"<sup>22</sup>. En caso de abandono/fallecimiento del paciente durante la ejecuci3n del ensayo, los datos esperados al cierre del ensayo se sustituyeron por los observados en el momento de la captaci3n. Si se acepta como cierta la Ho: ausencia de influencia del tratamiento con probi3ticos sobre las variables de respuesta, entonces los valores observados al final no deber6an diferir de los vistos inicialmente. Se realizaron an6lisis estad6sticos adicionales con los resultados obtenidos en aquellos pacientes que completaron el per6odo de observaci3n contemplado en el protocolo del ensayo.

*Tratamiento de los valores perdidos:* En aquellos casos en los que se fall3 en completar alguno de los procedimientos contemplados en el protocolo del estudio, el valor perdido se sustituy3 por la media de las observaciones de la serie correspondiente. Si se asume como cierta la Ho: no efecto del tratamiento con probi3ticos, entonces los valores individuales no deber6an diferir del promedio de la serie de pertenencia. Se trat3 de que el porcentaje de valores perdidos fuera menor del 5% de la correspondiente serie de estudio.

## Resultados

Cincuenta pacientes ingresaron consecutivamente en este estudio. Los 21 pacientes iniciales se incluyeron en el Grupo Tratamiento, a fin de registrar la respuesta después de la introducción de la combinación de probióticos en el protocolo corriente de tratamiento farmacológico. Los siguientes 29 enfermos sirvieron para la creación de un Grupo Control, y así, registrar la evolución del enfermo ante la terapéutica regular. De este Grupo Control se excluyeron 5 pacientes por la presencia de otros diagnósticos concurrentes con la CU: Feocromocitoma, Infección por VIH/sida, Úlcera péptica complicada con una fístula duodenal, Neoplasia de recto, Dislipidemias.

El ensayo se condujo con 45 enfermos. Los datos demográficos y clínicos de los pacientes participantes en este ensayo se muestran en la tabla I. El 82,2% de los sujetos estudiados eran mujeres. El 73,3% de los pacientes tenía la piel blanca. El 71,1% de los sujetos tenía menos de 60 años de edad. Los grupos de pacientes fueron demográficamente homogéneos. Los valores promedios de la edad fueron comparables de grupo-a-grupo: *Control*: 46,5 ± 12,5 años vs *Tratamiento*: 49,3 ± 17,7 años ( $p > 0,05$ ).

El marco cólico (28,8%) y el recto y sigmoides (24,4%) fueron las locaciones principales de los daños mucosales. Los daños mucosales fueron catalogados como (Moderados + Graves) en el 73,3% de los enfermos incluidos en el ensayo presente. El 40,0% de los

enfermos acumulaba entre 1-5 años de evolución de la enfermedad. El 88,8% de los enfermos incluidos en este estudio se encontraba medicado con amino-salicilatos, esteroides, o una combinación de éstos. Los grupos de pacientes fueron clínicamente homogéneos.

El 55,5% de los sujetos mostró valores elevados del Índice de Actividad clínica. Los grupos difirieron respecto de las proporciones de sujetos con valores anómalos de este índice: *Control*: 37,5% vs *Tratamiento*: 76,2% ( $p < 0,05$ ). Solo el 20,0% de los participantes en el estudio mostró valores incrementados del Índice de Gravedad Endoscópica. No hubo diferencias entre-grupos respecto de la aplicación de este índice en la muestra de estudio: *Control*: 12,0% vs *Tratamiento*: 28,6% ( $p > 0,05$ ).

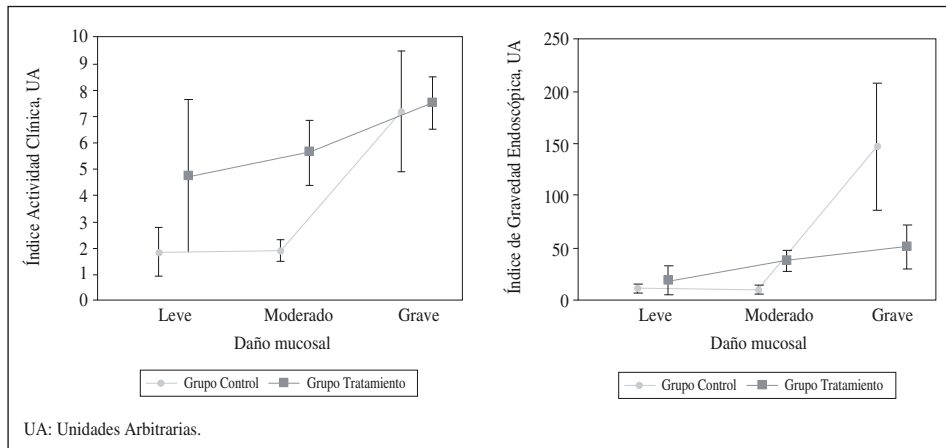
La figura 3 muestra la relación entre los índices clínico y endoscópico de actividad de la CU y el daño mucosal presente. Si bien, las formas graves de daño mucosal se asociaron con puntajes mayores de estos índices, las tendencias de comportamiento no alcanzaron significación estadística. Tampoco se comprobaron diferencias estadísticamente significativas entre-grupos respecto de la forma de la asociación entre el daño mucosal y el índice correspondiente.

El 22,2% de los pacientes mostraba manifestaciones extracolónicas de la enfermedad. La Artritis sistémica (2 casos) y la Tiroiditis de Hashimoto (1) fueron las manifestaciones extracolónicas observadas en el Grupo Control. Por su parte, en el Grupo Tratamiento se registraron: Uveitis (2 casos); Conjuntivitis (1); Artri-

**Tabla I**  
Características demográficas y clínicas de la serie de estudio

Característica	Hallazgo principal	
	Grupo Control	Grupo Tratamiento
Tamaño	24	21
Edad	Menos de 60 años: 18 [75,0]	Menos de 60 años: 14 [66,7]
Sexo/Género	Femenino: 21 [87,5]	Femenino: 16 [76,2]
Color de la Piel	Blanca: 17 [70,8]	Blanca: 16 [76,2]
Localización de la enfermedad	Recto y sigmoides: 7 [29,2] Pancolitis: 6 [25,0]	Pancolitis: 6 [28,6] Recto y sigmoides: 5 [23,8]
Años de evolución de la enfermedad	Entre 1-5 años: 10 [41,7]	Entre 1-5 años: 8 [38,1]
Tratamiento farmacológico	Instalado: 22 [91,7]	Instalado: 18 [85,7]
Manifestaciones extracolónicas	Ausentes: 20 [83,3]	Ausentes: 15 [71,4]
Daños presentes en la mucosa del colon después de colonoscopia	Leve: 8 [33,3] Moderada: 11 [45,8] Grave: 5 [20,8]	Leve: 4 [19,1] Moderada: 11 [52,4] Grave: 6 [28,6]
Actividad clínica de la enfermedad	Activa: 9 [37,5]	Activa: 16 [76,2] <sup>1</sup>
Actividad endoscópica de la enfermedad	Activa: 3 [12,5]	Activa: 6 [28,6]
Desnutrición presente	ESG- (B+C): 8 [33,3]	ESG- (B+C): 9 [42,9]
Nutrición enteral suplementaria	1 [4,2]	5 [23,8] <sup>1</sup>

<sup>1</sup> $p < 0,05$  (test de comparación de proporciones independientes).



tis sistemática (2); y Hepatopatía crónica autoinmune (1). La frecuencia de manifestaciones extracolónicas de la CU fue similar de grupo-a-grupo: *Control*: 12,0% vs *Tratamiento*: 28,6% ( $p > 0,05$ ).

El 37,7% de los enfermos estudiados se encontraba desnutrido en el momento de la evaluación nutricional inicial. No se comprobaron diferencias entre-grupo respecto de la frecuencia de desnutrición: *Control*: 33,3% vs *Tratamiento*: 42,9% ( $p > 0,05$ ).

Se instalaron esquemas de Nutrición enteral suplementaria con dietas genéricas sin fibra en 6 (13,3%) de los pacientes de la serie de estudio, debido al deterioro nutricional concurrente: *Control*: 4,2% vs *Tratamiento*: 23,8% ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencias pre-tratamiento entre-grupos respecto de los ingresos energé-

ticos: *Control*:  $1075,9 \pm 395,9$  kcal/24 h<sup>-1</sup> vs *Tratamiento*:  $1.235,7 \pm 1.061,7$  kcal/24 h<sup>-1</sup> ( $p > 0,05$ ); y proteicos: *Control*:  $43,9 \pm 19,3$  g/24 h<sup>-1</sup> vs *Tratamiento*:  $42,0 \pm 23,2$  g/24 h<sup>-1</sup> ( $p > 0,05$ ).

El 71,1% de los pacientes refirió alteraciones del patrón defecatorio. Estas alteraciones se distribuyeron como sigue (en orden descendente): Calidad de las deposiciones diferente de moldeada: 68,8% de los enfermos; Más de 3 deposiciones en un día: 35,5%; Deposiciones abundantes: 17,7%; Presencia de sangre: 26,6%; y Ocurrencia de deposiciones nocturnas: 33,3%. No se observaron diferencias entre-grupos respecto de las características del patrón defecatorio.

La tabla II muestra los valores basales de los indicadores antropométricos y bioquímicos recolectados de los

**Tabla II**

Datos antropométricos, bioquímicos e inmunológicos observados en la serie de estudio. Se presentan la media  $\pm$  desviación estándar de los valores de cada indicador. La proporción de valores perdidos fue del 1,0%. Los valores perdidos se sustituyeron por la media de la serie correspondiente

Indicador	Grupo Control	Grupo Tratamiento
Número	23	21
Peso, kg	60,6 $\pm$ 8,0	59,8 $\pm$ 14,6
Índice de Masa Corporal, kg/m <sup>2</sup>	23,6 $\pm$ 3,9	23,2 $\pm$ 5,4
Circunferencia de Brazo, cm	27,7 $\pm$ 3,6	26,8 $\pm$ 5,0
Suma de los pliegues cutáneos, mm	38,3 $\pm$ 15,4	36,7 $\pm$ 21,3
Hemoglobina, g/L <sup>-1</sup>	121,6 $\pm$ 18,2	121,4 $\pm$ 14,9
Hematocrito, fracción/volumen <sup>-1</sup>	39,9 $\pm$ 5,7	39,7 $\pm$ 4,5
Eritrosedimentación, mm/hora <sup>-1</sup>	18,5 $\pm$ 15,0	32,5 $\pm$ 31,6
Conteo del Linfocitos, células/mm <sup>3</sup>	2.371,4 $\pm$ 952,7	3.015,5 $\pm$ 1.182,3 <sup>§</sup>
Albúmina, g/L <sup>-1</sup>	38,8 $\pm$ 5,7	39,9 $\pm$ 3,8
Colesterol, mmol/L <sup>-1</sup>	4,5 $\pm$ 1,1	4,5 $\pm$ 0,9
Índice de Actividad Clínica, UA	3,0 $\pm$ 3,5	6,0 $\pm$ 3,9 <sup>§</sup>
Índice de Actividad Endoscópica, UA	38,3 $\pm$ 82,2	37,1 $\pm$ 38,7

<sup>§</sup>p < 0,05; test de comparación de medias independientes.

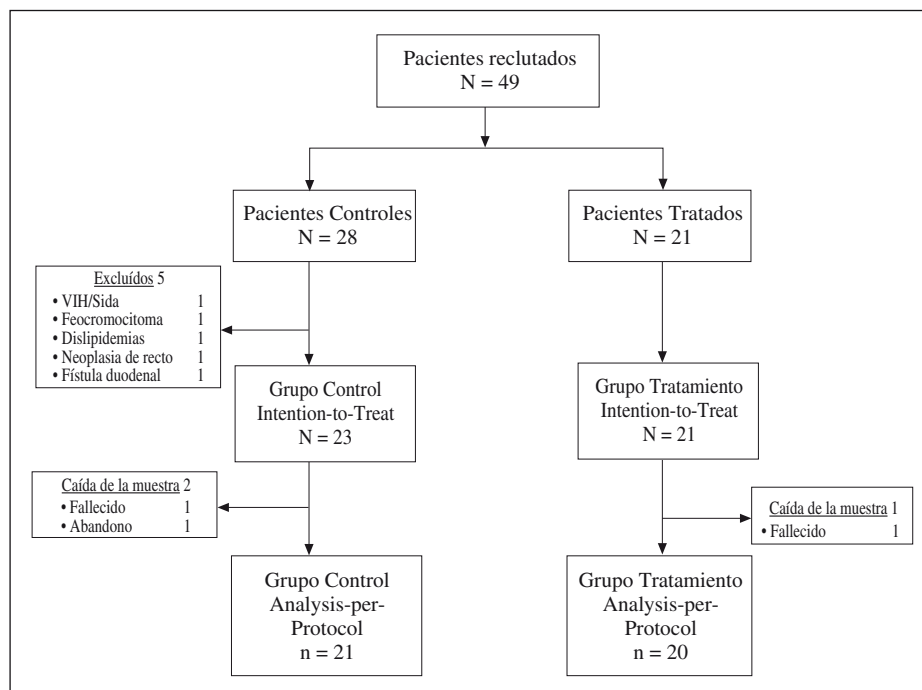


Fig. 4.—Destino final de los enfermos reclutados para la realización del estudio presente.

pacientes al ingreso en el ensayo. La tasa de valores perdidos fue del 1,0%. Los grupos de pacientes solo difirieron entre sí respecto del CTL: *Control*:  $2.371,4 \pm 952,7$  células/mm<sup>3</sup> vs *Tratamiento*:  $3.015,5 \pm 1.182,3$  células/mm<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ); y el Índice de Actividad Clínica: *Control*:  $3,0 \pm 3,5$  UA vs *Tratamiento*:  $6,0 \pm 3,9$  UA ( $p < 0,05$ ). Se debe hacer notar que los conteos promedio de linfocitos fueron mayores del punto de corte establecido (Cualquier sexo:  $\geq 2.000$  células/mm<sup>3</sup>) en cualquiera de los grupos de enfermos. Asimismo, los valores promedio del Índice de Actividad Clínica fueron iguales/mayores del punto de corte estipulado ( $\geq 3$  UA).

Las diferencias numéricas observadas entre los valores basales de la ERS no alcanzaron significación estadística: *Control*:  $18,5 \pm 15,0$  mm/h<sup>-1</sup> vs *Tratamiento*:  $32,5 \pm 31,6$  mm/h<sup>-1</sup> ( $p = 0,0587$ ). El promedio de los valores basales de la ESR observados en el Grupo Tratamiento superó el punto de corte para esta determinación (Hombres:  $< 20$  mm/h<sup>-1</sup>; Mujeres:  $< 25$  mm/h<sup>-1</sup>). Los coeficientes de variación asociados a las determinaciones de ESR fueron como sigue: *Control*: 81,1% vs *Tratamiento*: 97,2% ( $p > 0,05$ ). La proporción de valores basales anómalos de la ESR fue similar en ambos grupos: *Control*: 25,0% vs *Tratamiento*: 33,3% ( $p > 0,05$ ).

La figura 4 muestra el destino final de los enfermos involucrados en este trabajo. Veinte pacientes concluyeron el tratamiento con las cepas especificadas de probióticos. Se acumularon 36 días de tratamiento/paciente. La tasa de obediencia del tratamiento fue del 99,3%. Se perdieron 5 días de tratamiento por no disponibilidad del producto. No se reportaron reacciones adversas al uso de la combinación empleada de probióticos. Se registraron 2 fallecidos durante la conducción del estudio,

uno en cada grupo. En el Grupo Control uno de los enfermos murió debido a una hemorragia cerebral intra-parenquimatosa durante la primera semana de observación. Por su parte, una de las pacientes incluidas en el Grupo Tratamiento falleció como consecuencias de las complicaciones siguientes a una laparotomía por una oclusión intestinal mecánica, también durante la primera semana de observación.

La figura 5 muestra la persistencia de las características anómalas del patrón defecatorio al final del período de observación. El tratamiento regular resultó solo en una reducción del 60,0% de la frecuencia de la presencia de sangre en las heces ( $p < 0,05$ ). Por su parte, la adición de la combinación empleada de probióticos produjo cambios en la calidad (reducción del 56,3%) y frecuencia (90,0%) de las deposiciones, junto con reducción de la ocurrencia de las deposiciones nocturnas (70,0%), y la presencia de sangre en las heces (42,9%; todos los porcentajes mostrados:  $p < 0,05$ ). Estos resultados fueron invariantes del protocolo de análisis de los datos.

La tabla III muestra la efectividad de la combinación de probióticos en la corrección de las características no deseadas del patrón defecatorio del paciente, expresada como el cociente de los cambios observados en los sujetos tratados en la dirección deseada de la característica particular, respecto de aquellos no tratados. Los enfermos tratados con la combinación de probióticos mostraron chances superiores de beneficiarse en lo que respecta a cambios en la calidad de las deposiciones (RR = 1,69; 95% IC: 0,87-3,27); la reducción de la frecuencia de las deposiciones (RR = 1,35; 95% IC: 0,15-11,90); la disminución del volumen de las deposiciones (RR = 1,11; 95% IC: 0,16-7,63); y la desaparición de



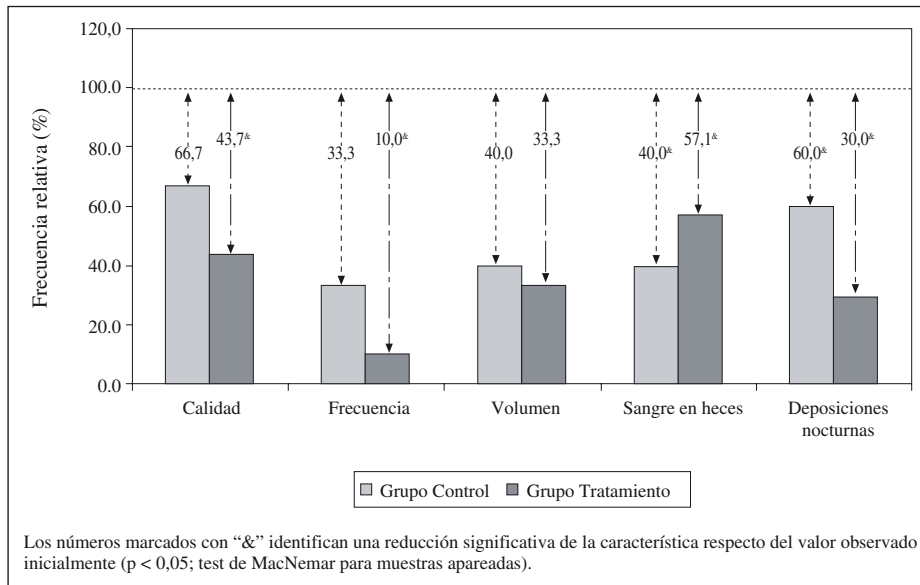


Fig. 5.—Persistencia de las características anómalas del patrón defecatorio en los sujetos estudiados. Se muestra la frecuencia de pacientes en cada grupo de observación que refirió la característica anómala al término del estudio.

las deposiciones nocturnas (RR = 1,75; 95% IC: 0,53-5,73). Sin embargo, estos chances no fueron estadísticamente superiores al uso de la medicación regular.

La tabla IV muestra los cambios ocurridos en el comportamiento de las variables seleccionadas del estudio al final del período de observación. El tratamiento farmacológico corrientemente aplicado solo produjo una reducción del Índice de Actividad Clínica ( $p < 0,05$ ). Este efecto fue independiente del protocolo de análisis de los resultados. El chance estimado del efecto de los probióticos sobre los valores basales del Índice de Actividad Clínica fue de 0,80 (IC 95%: 0,20-3,18).

El uso de la combinación de probióticos trajo consigo una reducción de la ESR, y los valores de los Índices de Actividad clínica y Gravedad endoscópica ( $p < 0,05$ ). La cuantía de la reducción de la ESR y el Índice de Actividad clínica fue mayor entre los tratados con probióticos ( $p < 0,05$ ), si bien hay que reconocer que existían diferencias numéricas entre-grupos respecto de los valores basales de estos indicadores. El chance de que la combinación de probióticos causara una reducción de los valores basales elevados de Eritrosedimentación fue de 1,28 (IC 95%: 0,15-10,91). El Grupo Tratamiento también se distinguió por un incremento mayor de las cifras séricas basales de Colesterol.

**Tabla III**  
Efectividad del tratamiento con la combinación de probióticos en la corrección de las características anómalas del patrón defecatorio. Para más detalles: consulte el texto

Indicador	Intention-to-Treat	Analysis-per-Protocol
<b>Calidad de las deposiciones:</b>		
• Cambio hacia heces moldeadas	1,69 [0,87-3,27]	1,56 [0,73-3,32]
• Cambio hacia heces no moldeadas	0,60 [0,31-1,13]	0,60 [0,32-1,13]
<b>Frecuencia de las deposiciones:</b>		
• Reducción de la frecuencia	1,35 [0,15-11,90]	1,13 [0,08-14,49]
• Aumento de la frecuencia	No calculado	No calculado
<b>Volumen de las deposiciones:</b>		
• Disminución del volumen	1,11 [0,16-7,63]	1,11 [0,16-7,63]
• Aumento del volumen	0,47 [0,35-0,63]	0,50 [0,41-0,62]
<b>Sangre en las deposiciones:</b>		
• Desaparición	0,71 [0,20-2,49]	0,57 [0,09-3,51]
• Aparición	No calculado	No calculado
<b>Deposiciones nocturnas:</b>		
• Desaparición	1,75 [0,53-5,73]	1,40 [0,36-5,47]
• Aparición	No calculado	No calculado

No calculado: Presencia de un numerador/denominador nulo.

**Tabla IV**

Resultados observados al final del periodo de observación del paciente. Se presentan los resultados obtenidos tanto bajo el principio de "Intención-Para-Tratar" como después de completado el periodo de observación. Se muestran la media  $\pm$  desviación estándar de los resultados obtenidos mediante una u otra estrategia al final del periodo de observación, junto con la correspondiente magnitud promedio (la desviación estándar) de cambio en el indicador

Indicador	Grupo Control		Grupo Tratamiento	
	Intención-de-Tratar	Completaron la observación	Intención-de Tratar	Completaron la observación
Número	23	21	21	20
Peso, kg	60,2 $\pm$ 12,6 (+0,2 $\pm$ 2,0)	60,1 $\pm$ 12,6 (+0,2 $\pm$ 2,1)	61,3 $\pm$ 14,5 (+1,4 $\pm$ 1,4) <sup>s*</sup>	62,9 $\pm$ 12,9 (+1,5 $\pm$ 1,4) <sup>s*</sup>
Índice de Masa Corporal, kg/m <sup>2</sup>	23,3 $\pm$ 4,1 (+0,0 $\pm$ 0,7)	23,3 $\pm$ 4,1 (+0,0 $\pm$ 0,8)	23,7 $\pm$ 5,2 (+0,5 $\pm$ 0,5) <sup>s*</sup>	24,3 $\pm$ 4,7 (+0,5 $\pm$ 0,5) <sup>s*</sup>
Circunferencia de Brazo, cm	27,3 $\pm$ 3,8 (-0,2 $\pm$ 0,7)	27,3 $\pm$ 4,0 (-0,2 $\pm$ 0,7)	27,0 $\pm$ 4,9 (+0,3 $\pm$ 1,0) <sup>*</sup>	27,5 $\pm$ 4,5 (+0,3 $\pm$ 1,0) <sup>*</sup>
Suma de los pliegues cutáneos, mm	37,4 $\pm$ 15,1 (-0,2 $\pm$ 3,2)	37,4 $\pm$ 15,1 (-0,3 $\pm$ 3,4)	40,2 $\pm$ 23,5 (+3,5 $\pm$ 4,3) <sup>s*</sup>	41,6 $\pm$ 23,2 (+3,7 $\pm$ 3,7) <sup>s*</sup>
Hemoglobina, g/L <sup>-1</sup>	122,6 $\pm$ 19,9 (+1,0 $\pm$ 9,9)	124,2 $\pm$ 17,2 (+1,0 $\pm$ 10,4)	119,3 $\pm$ 17,7 (-2,1 $\pm$ 14,8)	118,5 $\pm$ 17,7 (-2,2 $\pm$ 15,1)
Hematocrito, fracción/volumen <sup>-1</sup>	39,9 $\pm$ 6,3 (+0,0 $\pm$ 4,0)	40,3 $\pm$ 5,7 (+0,0 $\pm$ 4,2)	39,6 $\pm$ 5,1 (-0,1 $\pm$ 4,5)	39,3 $\pm$ 5,0 (-0,1 $\pm$ 4,6)
Eritrosedimentación, mm/hora <sup>-1</sup>	21,6 $\pm$ 16,7 (+3,7 $\pm$ 16,6)	21,9 $\pm$ 17,0 (+4,0 $\pm$ 17,4)	25,8 $\pm$ 26,3 (-6,7 $\pm$ 15,6) <sup>s*</sup>	26,4 $\pm$ 26,9 (-7,1 $\pm$ 15,9) <sup>s*</sup>
Conteo del Linfocitos, células/mm <sup>3</sup>	2.408,0 $\pm$ 848,2 (+121,0 $\pm$ 639,5)	2.359,3 $\pm$ 638,6 (+132,5 $\pm$ 669,5)	3.389,8 $\pm$ 1.077,8 (+374,2 $\pm$ 1.487,1) <sup>f</sup>	3.426,3 $\pm$ 1.092,4 (393,0 $\pm$ 1.523,2) <sup>f</sup>
Albúmina, g/L <sup>-1</sup>	40,3 $\pm$ 6,5 (+1,8 $\pm$ 5,5)	40,5 $\pm$ 6,8 (+1,9 $\pm$ 5,8)	39,8 $\pm$ 3,0 (-0,0 $\pm$ 3,2)	39,5 $\pm$ 2,6 (-0,1 $\pm$ 3,3)
Colesterol, mmol/L <sup>-1</sup>	4,4 $\pm$ 1,0 (-0,1 $\pm$ 1,0)	4,3 $\pm$ 1,1 (-0,1 $\pm$ 1,1)	4,9 $\pm$ 0,8 (+0,4 $\pm$ 0,9) <sup>*</sup>	4,9 $\pm$ 0,8 (+0,5 $\pm$ 1,0) <sup>*</sup>
Índice de Actividad Clínica, UA	1,8 $\pm$ 2,0 (-1,3 $\pm$ 3,1) <sup>s</sup>	1,5 $\pm$ 1,2 (-1,4 $\pm$ 3,2) <sup>s</sup>	1,9 $\pm$ 2,0 (-4,1 $\pm$ 3,3) <sup>s*f</sup>	1,7 $\pm$ 1,9 (-4,3 $\pm$ 3,3) <sup>s*f</sup>
Índice de Actividad Endoscópica, UA	20,7 $\pm$ 40,1 (-19,2 $\pm$ 74,9)	14,0 $\pm$ 20,3 (-21,1 $\pm$ 78,3)	16,5 $\pm$ 25,4 (-20,5 $\pm$ 29,2) <sup>s</sup>	17,4 $\pm$ 25,7 (-21,6 $\pm$ 29,6) <sup>s</sup>

UA: Unidades arbitrarias.

<sup>s</sup>p < 0,05 para diferencias dentro-del-grupo en sentido unilateral respecto del valor inicial del indicador.

<sup>\*</sup>p < 0,05 para diferencias entre-grupos en sentido unilateral.

<sup>f</sup>Diferencias basales pre-existentes entre-los-grupos.

El tratamiento con probióticos trajo también consigo un aumento en el Peso del paciente, el IMC, la CB y la suma de los pliegues cutáneos (p < 0,05). El cambio observado en la CB de los pacientes tratados, aunque pequeño, fue, no obstante, mayor que el de los enfermos controles. El cambio en las variables antropométricas fue independiente de la cuantía de los ingresos energéticos: *Cambio en los ingresos energéticos*: Control: 201,0  $\pm$  497,3 kcal/24 h<sup>-1</sup> vs *Tratamiento*: -49,8  $\pm$  1.201,6 kcal/24 h<sup>-1</sup> (p > 0,05); y *proteicos*: *Cambio en los ingresos proteicos*: Control: 5,7  $\pm$  19,7 g/24 h<sup>-1</sup> vs

*Tratamiento*: 0,3  $\pm$  26,5 g/24 h<sup>-1</sup> (p > 0,05). Todos los efectos descritos anteriormente se sostuvieron después de un análisis de los resultados "per-protocol".

La figura 5 muestra los cambios observados en los índices de Actividad clínica y Gravedad endoscópica al final del período de observación, segregados según el tipo de tratamiento. Los cambios en cualquiera de los índices fueron más pronunciados entre aquellos enfermos con daños mucosales graves, efecto independiente del protocolo aplicado de tratamiento. El uso de los probióticos resultó en una mayor reducción del valor

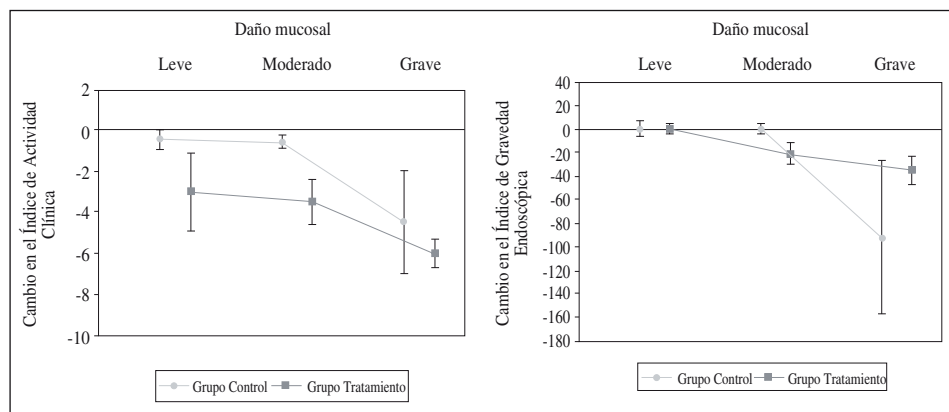


Fig. 6.—Cambios en los índices de actividad clínica y gravedad endoscópica según el daño mucosal. Se muestran la media y el error estándar de los cambios en el correspondiente índice observados al final del periodo de observación, según el estrato de clasificación del daño mucosal, para cada grupo de tratamiento. Para más detalles: consulte el texto de este artículo.

observado del Índice de Actividad clínica para cada estrato de daño mucosal. La combinación de probióticos no produjo cambios significativos en el Índice de Gravedad endoscópica.

## Discusión

Este trabajo muestra los resultados de un ensayo clínico *quasi*-experimental para la evaluación de la utilidad, seguridad y tolerancia de la introducción de una combinación especificada de lactobacilos + bifidobacterias en el tratamiento farmacológico de la CU. El diseño de este ensayo contempló la co-administración de los probióticos con la medicación corrientemente instalada en el paciente, sin pretender que aquellos sustituyeron a ésta. La idea detrás del ensayo fue que la combinación de probióticos resultaría en una mejoría del estado nutricional del paciente a través de modificaciones concurrentes en la actividad inflamatoria propia de la enfermedad y el hábito defecatorio.

Las diferencias que pudieran existir entre los resultados de los tratamientos contrastados (medicación vs. medicación + probióticos) se evaluaron mediante la conformación de un segundo grupo de enfermos reclutados en un momento diferente. Se esperaba que, bajo la influencia del azar solamente, series temporales de pacientes no diferirían en las características de interés del ensayo, tal y como se ha postulado previamente<sup>8</sup>. Tal hipótesis se corroboró de la similitud entre ambos grupos de observación para varias características demográficas, clínicas, y bioquímicas. Hay que hacer notar, sin embargo, que los grupos difirieron entre sí respecto de los Conteos de Linfocitos y el Índice de Actividad clínica. Si bien se constataron diferencias entre-grupos respecto de los Conteos de Linfocitos antes del tratamiento, los conteos promedio fueron mayores del punto de corte establecido para este indicador, lo que apunta hacia un hallazgo estadístico sin ninguna repercusión clínica. Aun cuando se comprobaron diferencias entre-grupos respecto de los valores basales del Índice de Actividad clínica, los valores promedio en cada grupo fueron iguales/mayores del punto

de corte empleado para denotar la enfermedad como activa. Luego, la constatación de valores basales anómalos de este índice permitió establecer que una proporción significativa de la serie presente de estudio mostraba actividad incrementada de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico no produjo cambios significativos en las variables-respuesta del estudio, salvo una reducción de la ocurrencia de sangre en las heces, lo que implicaría que la medicación administrada corrientemente puede ser exitosa solo en estabilizar las lesiones mucosales, y con ello, disminuir el sangramiento activo<sup>23</sup>. La aparente falla de la medicación regular en modificar la mayoría de las variables-respuesta definidas en el estudio actual pudiera tener varias explicaciones, aunque se debe hacer notar que ello no constituyó un objetivo del estudio. Contrario a lo esperado de la distribución del daño mucosal, se observó una baja proporción de enfermos con valores basales anómalos de las variables-respuesta. Es probable que la influencia de la actividad de la CU sobre el estado de salud del paciente se dispersara entre varios y disímiles indicadores. Otra explicación plausible sería que el daño mucosal se comportara independientemente de las variables-respuesta<sup>24</sup>. Ello permitiría reconciliar la aparente paradoja de sujetos con daños mucosales moderados y graves que exhibieron valores basales preservados de la Albúmina sérica, y por transitividad, bajos índices de Gravedad endoscópica, por solo citar un ejemplo ilustrativo.

El agotamiento del efecto terapéutico podría explicar adicionalmente la pobre (cuando no nula) influencia de la medicación corriente sobre las variables-respuesta<sup>23</sup>. Se debe hacer notar que la mayoría de los pacientes estaba medicado con aminosalicilatos de primera generación, como la Sulfosalacina y similares, debido a la baja disponibilidad actual de otros superiores.

Si la adición de la combinación de probióticos al tratamiento farmacológico regular ha de resultar en beneficios tangibles, deberían esperarse cambios significativos en el hábito defecatorio corriente del enfermo<sup>25-26</sup>. Este fue el caso. El empleo de los probióticos trajo consigo disminución de la frecuencia de las deposiciones, desaparición de las deposiciones nocturnas, reducción

del volumen de las heces, y aumento de la consistencia de las mismas. No obstante, la variabilidad biológica dentro-del-grupo, y la aparente disociación entre el daño mucosal y las características del patrón defecatorio del enfermo, pueden haber oscurecido la significación de los cambios observados.

Se esperaba también que la introducción de la combinación de probióticos en el tratamiento corriente de la CU se tradujera en valores disminuidos de los índices empleados para describir la actividad de la enfermedad<sup>26</sup>. En el estudio corriente, los grupos de enfermos no difirieron entre sí respecto de los valores basales del Índice de Gravedad endoscópica descrito previamente, y en cualquier caso fueron menores del punto de corte establecido, en contra de lo que podría hipotetizarse, dada la elevada proporción en la serie de estudio de sujetos con daños mucosales catalogados entre moderados y graves. Aun así, el uso de la combinación de probióticos se asoció con una reducción significativa de los valores basales del Índice de Gravedad endoscópica. Debe destacarse que el uso de la combinación de probióticos sí produjo una reducción de los valores basales del Índice de Actividad clínica en una cuantía significativamente mayor que la esperada del tratamiento farmacológico regular. Este efecto podría explicarse de los cambios anotados previamente en el hábito defecatorio del paciente, esto es, de la reducción concomitante de la frecuencia de las deposiciones y la ocurrencia de deposiciones nocturnas.

Se ha hipotetizado que el uso de probióticos en enfermedades con un componente inflamatorio sistémico como la CU pudiera resultar en una disminución de los valores de marcadores especificados como la ESR: un indicador sensible del estado inflamatorio<sup>26-27</sup>. De hecho, el empleo de la combinación especificada de probióticos se asoció a una disminución significativa de los valores basales de este indicador. El efecto de la combinación ensayada de probióticos sobre la ESR fue mayor que la observada con la medicación corrientemente instalada. Debe destacarse que la ESR se incrementó como promedio en 4-5 unidades entre los sujetos controles al final del período de observación.

La influencia de la combinación de probióticos sobre la respuesta inflamatoria sistémica y la actividad de la enfermedad podría reflejarse, por transitividad, en mejoría de indicadores selectos del estado nutricional del enfermo de CU<sup>26,28</sup>. En efecto, el tratamiento con probióticos resultó en un aumento del peso corporal, al parecer a expensas de la deposición de grasa corporal, como se puede inferir del incremento constatado de los pliegues cutáneos. No se puede desechar por completo la deposición de tejidos magros como otro componente del aumento del peso entre los tratados con probióticos: si bien el comportamiento de la CB no sufrió cambios significativos durante el período de observación, las diferencias acumuladas entre los enfermos tratados fueron mucho mayores que las registradas entre los sujetos controles.

La relación entre el tratamiento con probióticos y los cambios en la composición corporal no constituyó objeto de indagación del presente ensayo. Se podría especular que la reducción observada en la ESR y el Índice de Actividad clínica se tradujera en una disminución de la hiper-catabolia propia de las etapas activas de la enfermedad, con la preservación consiguiente de la integridad de estos tejidos. También podría ocurrir que el aumento del peso sea la resultante de hábitos alimentarios mejorados: el consumo de probióticos podría incrementar la sensación de apetito del enfermo, y con ello, aumentar las cantidades ingeridas de alimentos. También se podría especular que, en virtud del diseño abierto del ensayo, el aumento del peso pudiera reflejar un efecto placebo condicionado por el conocimiento del paciente de la incorporación al protocolo de tratamiento de un elemento novedoso. Se debe señalar entonces que los cambios en los indicadores antropométricos fueron independientes de los ingresos energéticos y proteicos del enfermo.

Por último, podría interesar evaluar si la influencia de la combinación empleada de probióticos es homogénea para cualquier categoría del daño mucosal, o si, por el contrario, la influencia sería máxima en casos de daños mucosales graves. Si bien se observó una mayor reducción de los valores basales de los índices empleados para describir la actividad y gravedad de la CU en aquellos enfermos con daño mucosal grave, lo cierto fue que el efecto observado no fue estadísticamente superior al constatado en los sujetos controles.

### Limitaciones del estudio

Se podrían cuestionar los resultados del presente estudio, dado que se empleó un diseño experimental no consistente con los principios de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo<sup>8</sup>. Se debe tener en cuenta que los probióticos no constituyen un medicamento *per se*, y por lo tanto, en ningún momento se pretendió sustituir el tratamiento medicamentoso regular por la combinación de probióticos. Hecha esta salvedad, no se hace necesario entonces apelar a un diseño clínico riguroso y demandante para evaluar la utilidad y seguridad de tratamientos alternativos que tradicionalmente se han distinguido por una buena tolerancia. Es más: se podría discutir si algunos de los resultados observados después de la administración de la combinación de probióticos serían el resultado de la percepción del enfermo de recibir un tratamiento extraordinario, incluso “mágico” en su alcance. Tal vez el efecto placebo explicaría la ganancia observada de peso, pero fallaría en explicar los cambios constatados en indicadores “objetivos” del estado de salud, como la Eritrosedimentación y el Índice de Actividad clínica.

El diseño del presente estudio también contempló la adopción de otras acciones intervencionistas según lo demandara el estado nutricional del paciente. Podría argumentarse que algunos de los efectos observados en el Grupo Tratamiento podrían trazarse hasta la instalación

de esquemas de Nutrición enteral suplementaria con dietas genéricas poliméricas sin fibra, pero se hace difícil sostener que una acción que solo benefició a menos de la cuarta parte de los enfermos haya oscurecido la influencia de otra que abarcó a la totalidad del grupo de ensayo.

Los ensayos como el presentado en este trabajo deberían constituir una alternativa para la evaluación de la utilidad, la seguridad y la tolerancia de nuevas terapéuticas, máxime en aquellos escenarios en los que se desconoce la "intimidad" de la enfermedad, y no se tienen experiencias acumuladas de las características operacionales de terapéuticas novedosas.

## Conclusiones

Al término de 36 días de tratamiento con 3 mil 300 millones de bacterias, distribuidas en 5 cepas diferentes, en 20 pacientes diagnosticados de CU a tipo pancolitis, con 1-5 años de evolución, se observó un aumento de peso, a expensas de una mayor deposición de grasa subcutánea, junto con una disminución de la Eritrosedimentación y los valores del Índice de Actividad clínica. Es probable que los efectos beneficiosos de los probióticos sean máximos entre los sujetos con daños mucosales graves, pero ello no excluye que los enfermos con lesiones menos graves de la mucosa colónica no puedan recibir este tratamiento, máxime en un escenario en que los esquemas farmacológicos están dominados por aminosalicilatos de primera generación. La adición de los probióticos permitiría entonces mejorar la respuesta al tratamiento con tales medicamentos. En ensayos posteriores se podría evaluar la sinergia de los probióticos con aminosalicilatos de segunda generación.

## Agradecimientos

Dra. Adelaida Rodríguez de Miranda, Departamento de Nutrición, Instituto de Gastroenterología. Dr. Bienvenido Grá Oramas, Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de Gastroenterología. Dr. Juan Carlos Más Paéz, Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Srta. Catherine Grisay.

## Referencias

- Zigra PI, Maipa VE, Alamanos YP. Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review. *The Netherlands Journal of Medicine* 2007; 65 (11): 411-8.
- Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 318-25.
- Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1105-11.
- Salviano FN, Burgos MG, Santos EC. Socioeconomic and nutritional profile of patients with inflammatory bowel disease at a university hospital. *Arq Gastroenterol* 2007; 44: 99-106.
- Razack R, Seidner DL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 400-5.
- Gassull MA. Nutrition and inflammatory bowel disease: its relation to patho-physiology, outcome and therapy. *Dig Dis* 2003; 21: 220-7.
- Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 307-20.
- Grimshaw J, Campbell M, Eccles M, Steen N. Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies. *Family Practice* 2000; 17: S11-S18.
- Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43: 29-32.
- Azzolini F, Pagnini C, Camellini L, Scarcelli A, Merighi A, Primerno AM et al. Proposal of a new clinical index predictive of endoscopic severity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 246-51.
- Young RJ, Beerman LE, Vanderhoof JE. Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs* 1998; 21: 156-61.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1987; 11: 8-13.
- Grupo de Apoyo Nutricional. PNO Procedimiento Normalizado de Operación 2.011.98. Encuesta Subjetiva Global del Estado Nutricional del paciente hospitalizado. Manual de Procedimientos. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Segunda Edición. La Habana: 2002.
- Grupo de Apoyo Nutricional. PNO 2.013.98. Mediciones antropométricas. Manual de Procedimientos. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Segunda Edición. La Habana: 2002.
- Grupo de Apoyo Nutricional. PNO 2.016.98. Encuestas dietéticas. Manual de Procedimientos. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Segunda Edición. La Habana: 2002.
- Martínez González C, Santana Porbén S, Barreto Penié J. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición enteral. *RCAN Rev Cub Aliment Nutr* 2001; 15: 130-8.
- López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez Abad M, Boixeda D. Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 249-57.
- Gaddis GM, Gaddis ML. Introduction to biostatistics: Part 2, Descriptive statistics. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 309-15.
- Gaddis GM, Gaddis ML. Introduction to biostatistics: Part 4, statistical inference techniques in hypothesis testing. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 820-5.
- Gaddis GM, Gaddis ML. Introduction to biostatistics: Part 5, Statistical inference techniques for hypothesis testing with non-parametric data. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 1054-9. Erratum in: *Ann Emerg Med* 1991; 20 (5): 573.
- Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad Habana: 1990.
- Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999; 319: 670-47.
- Anónimo. Drugs for inflammatory bowel disease. *Treat Guidel Med Lett* 2009; 7: 65-74.
- Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002; 50 (Suppl. 3): III37-42.
- Binder HJ. Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1165: 285-93.
- Schultz M, Lindström AL. Rationale for probiotic treatment strategies in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 337-55.
- Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1428-518.
- Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2570-8.