CORPLÜS

Corplus en el eje **Intestino Pulmón**

Bagó

Ética al servicio de la salud

LA **NUEVA ERA** EN **PROBIÓTICOS**

El eje intestino - pulmón

Los mecanismos de interacción entre los probióticos y las células del sistema inmunitario son diversos, siendo los lactobacilos absorbidos por las células epiteliales y promoviendo la estimulación de los tejidos linfoides asociados a la mucosa intestinal (Gráfico 1). Muchos de los efectos inducidos por los probióticos dependen de las interacciones entre los microbios y las células dendríticas. Esto se traduce en su capacidad de regular o modular la respuesta inmunitaria adaptativa[1].

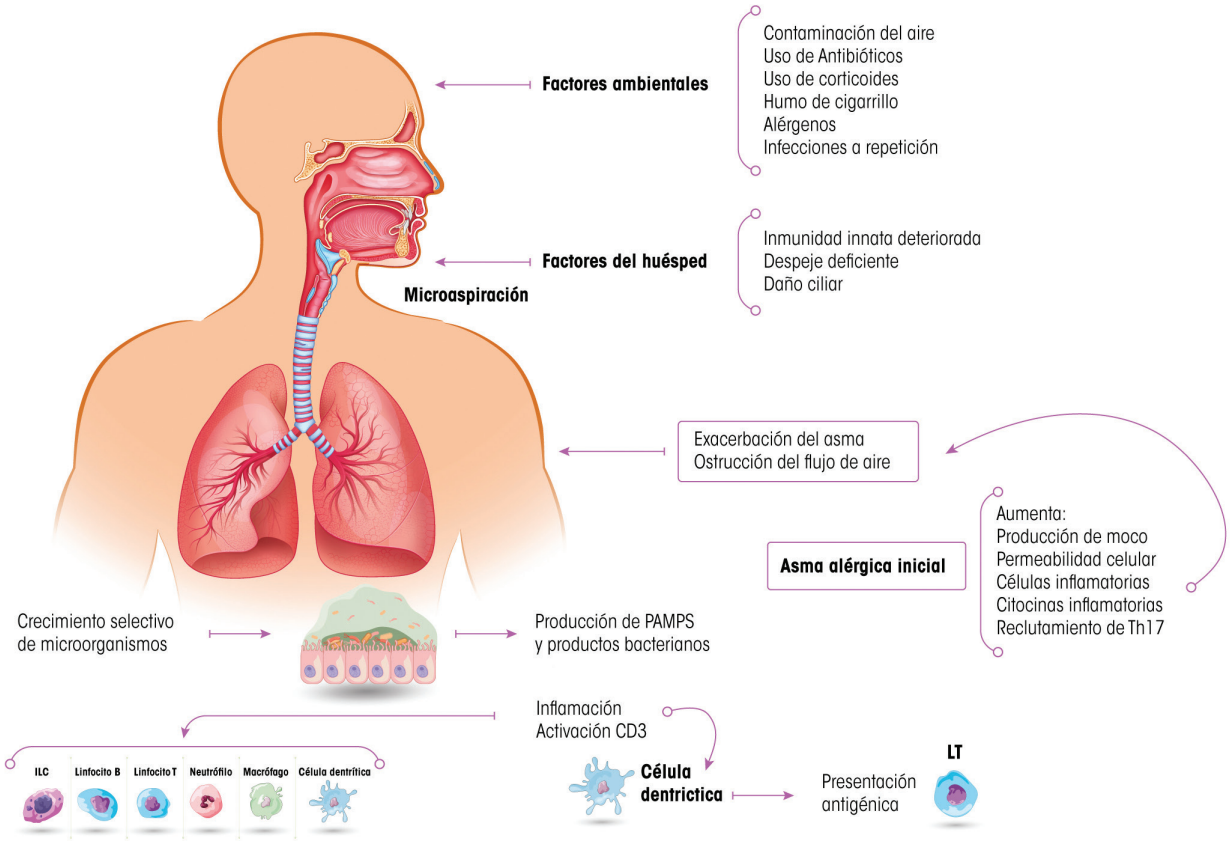

Gráfico 1. Eje intestino-pulmón, la inmunidad innata y adquirida regula la microbiota pulmonar. El agotamiento de la microbiota da lugar a la colonización inadecuada de gérmenes conllevando a una respuesta inflamatoria mediada por células, explicando exacerbaciones frecuentes de asma, perpetuación de la inflamación e insensibilidad a corticoides. LT (Linfocito T). Adaptado de: (Camacho et al., 2021).

Los efectos de los probióticos sobre los diferentes tipos de células inmunitarias y sus efectos en la producción de citoquinas depende de la cepa probiótica y del tipo celular estudiado, como el caso de la maduración de células dendríticas que puede provocar una inhibición o estimulación de la producción de citoquinas IL-10 e IL-12, lo que a su vez promueve la regulación de respuestas inmunitarias Th1 (Manzano Claudia et al., 2011).

Estudios preclínicos han comprobado que la administración de probióticos como Lactobacillus plantarum en roedores infectados con Klebsiella pneumoniae produjo una reducción en la respuesta inflamatoria pulmonar (Gráfico 2),

y produjo una respuesta inmunosupresora mediada por linfocitos T reguladores (Vareille-Delarbre et al., 2019) . Las células epiteliales se estimulan cuando interactúan con los probióticos. Una revisión sistemática Cochrane (en la que participaron 244 pacientes) evaluó la utilización de formulaciones de probióticos en Colitis Ulcerativa (CU) leve a moderada en comparación con terapia convencional, no logró demostrar una mejora en las tasas de remisión, pero proporcionó un beneficio en términos de reducción de la actividad de la enfermedad (Mallon et al., 2007). También se han demostrado efectos antiinflamatorios de Lactoba-

cillus plantarum a través de estudios in vitro y en modelos animales; en ellos se concluyó que esta cepa de probióticos condiciona una disminución en la producción de IL-8 por células inmunitarias estimuladas por Salmonella Typhi (Ferreira Dos Santos et al., 2016).

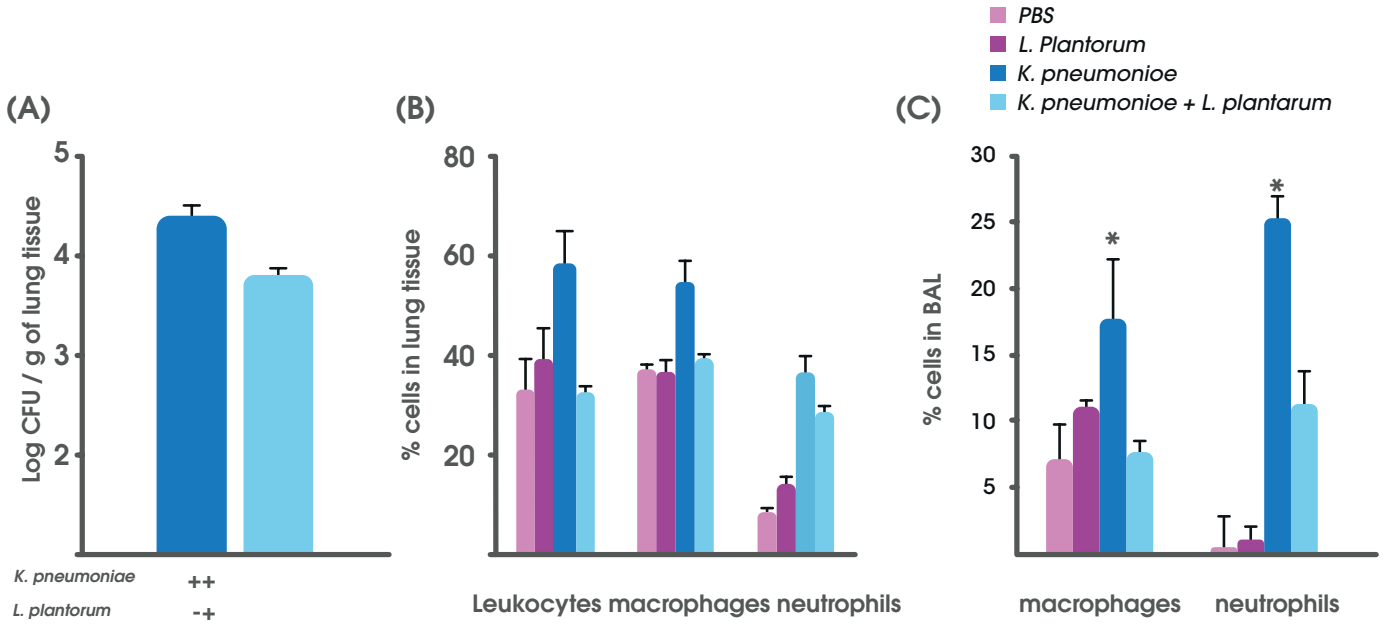

Gráfico 2. Respuesta inflamatoria a la infección por K. pneumoniae en roedores mediada por Lactobacillus plantarum. En los gráficos se aprecia la respuesta inflamatoria medida a través de la carga bacteriana en el tejido pulmonar (A), porcentaje de células inflamatorias en el tejido pulmonar (B), y el porcentaje de células inflamatorias en el lavado broncoalveolar. Se puede apreciar en las barras grises que la presencia de L. plantarum disminuye significativamente el número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) en el tejido pulmonar y la presencia de células inmunitarias en el tejido pulmonar y el lavado broncoalveolar (Vareille-Delarbre et al., 2019).

Un Ensayo clínico aleatorizado (ECA) en el que participaron 29 pacientes pediátricos con CU recién diagnosticada seguidos durante 1 año encontró que la administración de probióticos combinados con esteroides y 5-ASA resultó en una tasa de remisión del 93% en comparación con sólo el 36% en los tratados con terapia estándar más placebo (Miele et al., 2009).

Los efectos inmunomoduladores de los probióticos incluyen modulación de interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral (TNF), interferones (IFN), factores de crecimiento transformante (TGF) y quimiocinas en células inmunitarias (linfocitos, granulocitos, macrófagos). También regulan la liberación de citocinas en mastocitos, células epiteliales y células dendríticas (DC) en el sistema inmunitario innato y adaptativo. Se ha informado que los componentes de la pared celular de las bifidobacterias y los lactobacilos, como el ácido lipoteicoico, estimulan la síntesis de óxido nítrico (NO), lo que puede provocar apoptosis celular de células patógenas mediado por los macrófagos a través de la secreción de TNF-α. Los probióticos interactúan con las células intestinales y dendríticas, Th1, Th2 y Tregs en el intestino y modulan la inmunidad adaptativa con efectos antiinflamatorios (Cristofori et al., 2021).

Dadas sus propiedades inmunomoduladoras, actualmente se está evaluando la utilidad de los probióticos en la prevención o manejo terapéutico de enfermedades inflamatorias. El consumo de probióticos puede tener efectos positivos en la salud humana en determinadas situaciones en las que puede alterar el equilibrio de la microbiota intestinal y afectar las respuestas inmunitarias. Además, la microbiota intestinal puede ser alterada por la alimentación, el tratamiento con antibióticos, los cambios fisiológicos relacionados con la edad, las enfermedades gastrointestinales y el estrés (Manzano Claudia et al., 2011).

La inmunomodulación para la inmunidad innata, ha despertado especial atención. La mezcla de probióticos ha demostrado aumentar los niveles de TGF-b, IL-10 y ciclooxigenasa-2 (COX-2) y suprime la producción de IL-17, IFN-g y TNF-a. Sagheddu et al (Cristofori et al., 2021) demostró que cepas del género Lactobacillus puede ser eficaz en el tratamiento de superinfección por Clostridium difficile. Además, pueden inducir la secreción significativa de IL-10 en DC inmaduras humanas[6].

También se ha demostrado que L. plantarum induce la disminución de IL-8 modulando también la respuesta inflamatoria (Ferreira Dos Santos et al., 2016).

En cultivo in vitro, cepas de lactobacilos pudieron controlar el crecimiento de E. coli, salmonella y rotavirus e incluso prevenir el crecimiento de Clostridium difficile (Ferreira Dos Santos et al., 2016; Hammami et al., 2020).

Otra propiedad asociada a la base genética de este probiótico es su capacidad para metabolizar la lactosa, importante en casos de diarrea. En una prueba in vitro utilizando macrófagos de ratón estimulados con lipopolisacáridos (un modelo de lesión pulmonar aguda)(Hammami et al., 2020), se demostró que factores solubles de especies de Lactobacillus redujeron la producción de mediadores inflamatorios como COX-2, óxido nítrico sintasa (NOS) y citocinas inflamatorias (TNF-α e IL-6). Además, inhibió la producción de TNF-α por parte de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas(Cristofori et al., 2021). Los genes involucrados en los efectos inmunomoduladores en la producción de citoquinas en PBMCs de las diferentes cepas de L. plantarum han sido previamente estudiados (van Hemert et al., 2010).

Es bien conocida la capacidad de la microbiota intestinal para interactuar y regular diferentes órganos y sistemas con el fin de preservar la homeostasis del organismo. En este contexto, se han descrito importantes interrelaciones entre el intestino y el cerebro (Karakula-Juchnowicz et al., 2022), intestino-riñón (Ramezani & Raj, 2014), intestino-hígado (Valentin-Cortez et al., 2022) y entre el intestino y el pulmón (Oliver He et al., 2020), siendo esta última asociación una de las más importantes por el impacto a la salud pública que la pandemia de la COVID-19 ocasionó en el mundo (Ahmadi Badi et al., 2021).

Los efectos en la inmunidad innata y adaptativa han ocasionado que la microbiota intestinal sea considerada una parte fundamental en la regulación de microorganismos patogénicos en los diferentes órganos incluyendo a la vía aérea, por lo que se ha considerado en la existencia de un verdadero eje intestino-pulmón (Oliver He et al., 2020).

En cuanto al funcionamiento bidireccional del eje intestino- pulmón, se han llevado a cabo diversos estudios que han evidenciado esta interacción. Bruzzese y colegas, demostraron que los niños con fibrosis quística tenían alteraciones en la microbiota intestinal, y que el uso de probióticos disminuía las exacerbaciones de su enfermedad de base (Bruzzese et al., 2014), o los hallazgos de Morimoto y colegas, quienes determinaron que la ingesta de leche fermentada que contiene bacterias productoras de ácido láctico, restituyó la actividad de linfocitos Natural Killer cuya actividad se encontraba disminuida en fumadores (Morimoto et al., 2005). También se ha determinado que la ingesta de antibióticos en etapas tempranas de la vida -especialmente en los primeros 12 meses- se relaciona con el desarrollo de asma durante su vida (OR 2.66; CI 95% 1.11–6.40) y que la ingesta de antibióticos en cualquier etapa de vida se relaciona positivamente con el desarrollo de asma (OR 3.54; CI 95% 1.99–6.30) y rinitis alérgica (OR 2.43; CI 95% 1.43–4.11) (Ni et al., 2019). Del mismo modo se comprobó en roedores infectados con virus de la Influenza A, que la ingesta de probióticos a base de L. plantarum incrementa la actividad esplénica de linfocitos NK, la respuesta de citoquinas inflamatorias pulmonares y las tasas de supervivencia (Hyun Kim et al., 2018). Un ejemplo del sentido opuesto del funcionamiento de este eje se hace evidente a través de estudios que reportan que cambios en la microbiota de las vías aéreas puede influenciar en la microbiota intestinal a través de la circulación sistémica (Sze et al., 2014).

Para mantener la homeostasis de las interacciones entre la microbiota intestinal y los diferentes órganos y sistemas, es crítico que se mantenga la función de barrera del epitelio intestinal, la que comprende la capa epitelial con sus células especializadas unidas entre sí mediante las uniones estrechas, la mucosa, y los mediadores inmunomoduladores. La pérdida de integridad de esta función de barrera condiciona una hiperpermeabilidad del epitelio favoreciendo la activación de células pro-inflamatorias (Bruzzese et al., 2014).

La microbiota intestinal también es uno de los determinantes más importantes en el control de enfermedades virales de las vías respiratorias. En modelos murinos, se ha descubierto que los roedores infectados con influenza, tienen una alteración de la microbiota intestinal con un aumento de bacterias patógenas como Enterobacteriaceae (Bruzzese et al., 2014), también han demostrado que la microbiota ejerce un papel importante en la regulación de la respuesta antiviral de linfocitos TCD4, TCD8, y células B a través de la activación del inflamosoma luego tras la inoculación de virus influenza en roedores (Wang et al., 2014).

Conociendo los efectos del eje intestino-pulmón, los investigadores han puesto su atención en el uso de probióticos con el fin de modular la respuesta inmunitaria en infecciones de la vía aérea. Mediante la administración de L. plantarum DK119 en roedores infectados con concentraciones letales de virus influenza A, se comprobó una modulación de la actividad de las células dendríticas y macrófagos e incrementó los niveles de IL-12 e Interferón gamma (Park et al., 2013).

También se ha demostrado que los probióticos tienen efectos benéficos en la respuesta inmunitaria luego de la vacunación contra virus virales. En una revisión sistemática y metaanálisis publicada en el año 2017, se concluyó que la administración de probióticos y prebióticos previa a la vacunación contra la influenza, aumenta la inmunogenicidad contra cepas específicas incluidas H1N1, H3N2 y las cepas B (Lei et al., 2017). Del mismo modo, en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, se evaluó la eficacia de L. plantarum en la reducción de infecciones del tracto respiratorio alto (ITRA). Se concluyó que el grupo que recibió probióticos presentó una reducción en la duración de los síntomas nasales (diferencia de medias de 5.09 días; 95% CI: 0.42-9.75) y la frecuencia de ITRA (mean difference 0.32; 95% CI: 0.01-0.63) comparados con el placebo (Chong et al., 2019).

Se realizó un **ensayo clínico controlado aleatorizado,** cuádruple ciego, en el que se comparó la eficacia de una **formulación multicepa compuesta por Lactiplantibacillus plantarum KABP022, KABP023 y KABP033 y una cepa de Pediococcus acidilactici KABP021;** versus placebo, en la remisión completa de COVID-19. Se demostró que a los 30 días, el grupo que recibió probióticos alcanzó la remisión completa de la COVID-19 medida a través del alivio completo de síntomas y aclaramiento de la carga viral, en un **53.1% vs. el 28.1% de participantes que recibieron placebo (RR: 1.89, 95 IC 1.40–2.55, P < .001)** como se describe en el Gráfico 3. Además, se registró una disminución en los días con fiebre, tos, cefalea, disnea, mialgia, náuseas, diarrea y dolor abdominal en el grupo que recibió probióticos (cada síntoma con una P < .001) y en la cantidad de días utilizando acetaminofén (1 (0-3) día en el grupo probiótico vs. 3 (3-7) en el grupo placebo P < .001).

Finalmente, también se encontró una reducción significativa de la puntuación radiográfica al día 15 y día 30 en el grupo que recibió probióticos vs. el grupo que recibió placebo (P < .001 en los dos resultados) y con títulos mayores de anticuerpos IgG e IgM anti SARS-CoV-2 y niveles menores de proteína C reactiva y Dímero D a los 15 y 30 días (todos con una P < .001) (Gutiérrez-Castrellón et al., 2022) como se evidencia en el Gráfico 4. La formulación de probióticos multicepa descrita en este ensayo clínico se distribuye en Ecuador por laboratorios Bagó con el nombre de Corplus®.

Gráfico 3. Completa remisión de la COVID-19 al día 30

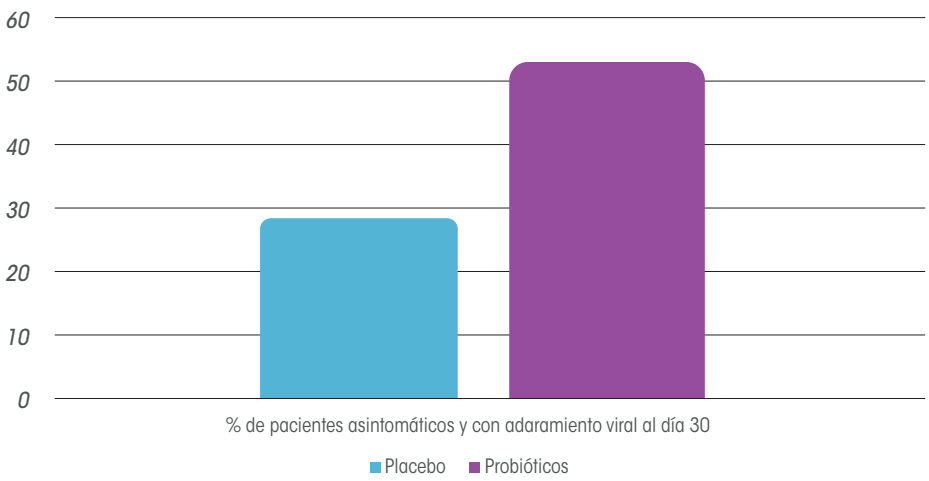

Gráfico3. Participantes que alcanzaron la completa remisión de la COVID-19 al día 30 entre el grupo que recibió placebo y el grupo que recibió probióticos (Gutiérrez-Castrellón et al., 2022).

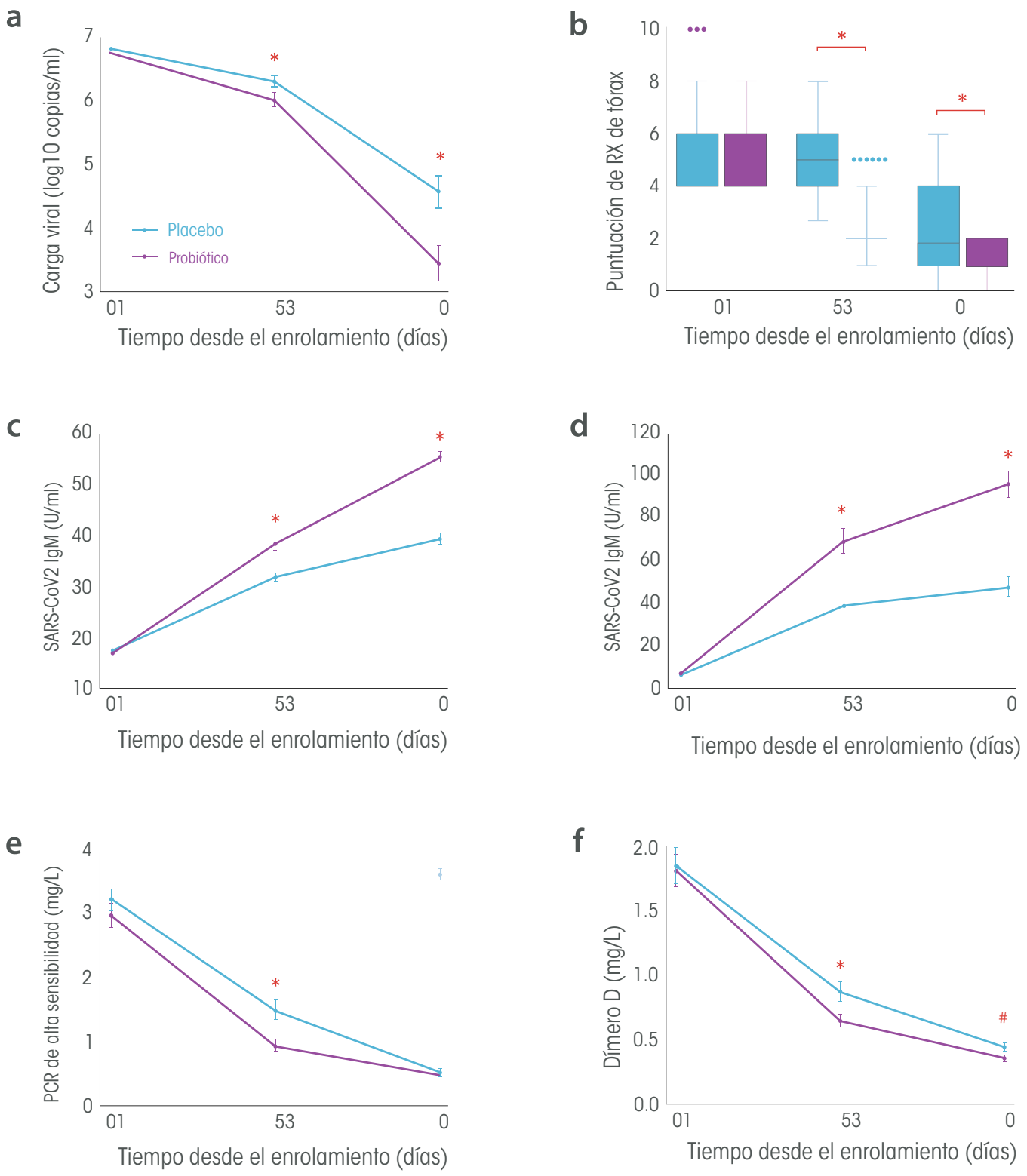

Gráfico 4. Resultados secundarios del ensayo clínico sobre la eficacia del uso de probióticos en COVID-19. En el gráfico a) se observa la disminución en la carga viral, en el gráfico b) cambio en la puntuación de Rx de tórax, en el gráfico c) y d) los niveles de anticuerpos IgM e IgG anti SARS-CoV2 respectivamente, en el gráfico e) y f) los cambios en los niveles de PCR de alta sensibilidad y Dímero D respectivamente.

Por estos motivos, el estudio del eje intestino-pulmón y el uso de probióticos como el Lactobacillus plantarum continúa despertando el interés de los médicos y científicos alrededor del mundo, y promueve nuevos campos de investigación con tratamientos prometedores en el campo de la microbiología, infectología y neumología.

Bibliografía:

1. Manzano Claudia, Estupiñan David, Poveda Elpidia. EFECTOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS:QUÉ DICE LA EVIDENCIA [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 22]. p. 13. Available from: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v39n1/art10.pdf

2. Camacho JH, Rusinky Pinilla L, Salazar Peña D, Sanabria Dueñas S, Rojas Carvajal D, Burbano Castillo N, Ruiz Peña R, Palacino Saenz I, Martínez Quesada S, García Salazar A, Abdala Galvis N. Microbiota intestinal en pediatría . Repert. Med. Cir. [Internet]. 28 de agosto de 2020 [citado 16 de diciembre de 2022];30(2):109-17. Disponible en: https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1100

3. Vareille-Delarbre M, Miquel S, Gracin S, Bertran T, Balestrino D, Evrard B, et al. Immunomodulatory Effects of Lactobacillus plantarum on Inflammatory Response Induced by Klebsiella pneumoniae. Infect Immun [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 7];87(11). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481408/

4. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Gardiner K, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2007 Oct 17 [cited 2020 Nov 25];(4). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005573.pub2

5. Ferreira Dos Santos T, Alves Melo T, Almeida ME, Passos Rezende R, Romano CC. Immunomodulatory Effects of Lactobacillus plantarum Lp62 on Intestinal Epithelial and Mononuclear Cells. Biomed Res Int. 2016;2016.

6. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2009 Feb 20 [cited 2020 Nov 25];104(2):437–43. Available from: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ajg.2008.118

7. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. Vol. 12, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2021.

8. Hammami R, Kapila S, Castagliuolo I, Sagheddu V, Uggeri F, Belogi L, et al. The Biotherapeutic Potential of Lactobacillus reuteri Characterized Using a Target-Specific Selection Process. 2020 [cited 2022 Sep 22]; Available from: www.frontiersin.org

9. van Hemert, S., Meijerink, M., Molenaar, D., Bron, P. A., de Vos, P., Kleerebezem, M., Wells, J. M., & Marco, M. L. (2010). Identification of Lactobacillus plantarum genes modulating the cytokine response of human peripheral blood mononuclear cells. https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-293

10. Karakula-Juchnowicz H, Liu SP, Campos-Toimil M, Queiroz SAL, Ton AMM, Pereira TMC, et al. The Gut Microbiota-Brain Axis: A New Frontier on Neuropsychiatric Disorders. Frontiers in Psychiatry | www.frontiersin.org [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 15];1:872594. Available from: www.frontiersin.org

11. Ramezani A, Raj DS. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Oct 15];25(4):657–70. Available from: https://jasn.asnjournals.org/content/25/4/657

12. Valentin-Cortez FJ, Córdova-Gallardo J, Méndez-Sánchez N. Narrative review of gut microbiota and liver diseases: facts and fictions. Dig Med Res [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2022 Oct 15];5(0):16–16. Available from: https://dmr.amegroups.com/article/view/8088/html

13. Oliver He Y, Sun X, Prakash Dubey G, Pasteur I, Hong Yu F, Enaud R, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology | www.frontiersin.org [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 15];10(9). Available from: www.frontiersin.org

14. Ahmadi Badi S, Tarashi S, Fateh A, Rohani P, Masotti A, Siadat SD. From the Role of Microbiota in Gut-Lung Axis to SARS-CoV-2 Pathogenesis. Mediators Inflamm. 2021;2021.

15. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, et al. Disrupted Intestinal Microbiota and Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis and Its Restoration with Lactobacillus GG: A Randomised Clinical Trial. PLoS One [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Oct 15];9(2):e87796. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087796

16. Morimoto K, Takeshita T, Nanno M, Tokudome S, Nakayama K. Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing Lactobacillus casei in habitual smokers. Prev Med (Baltim). 2005 May 1;40(5):589–94.

17. Ni J, Friedman H, Boyd BC, McGurn A, Babinski P, Markossian T, et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. BMC Pediatr [Internet]. 2019 Jul 5 [cited 2022 Oct 16];19(1):1–8. Available from: https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-019-1594-4

18. Hyun Kim D, Chung WC, Chun S hyun, Ho Han J, Jung Song M, Lee KW. Enhancing the natural killer cell activity and anti-influenza effect of heat-treated Lactobacillus plantarum nF1-fortified yogurt in mice. 2018 [cited 2022 Nov 7]; Available from: https://doi.org/10.3168/jds.2018-15137

19. Sze MA, Tsuruta M, Yang SWJ, Oh Y, Man SFP, Hogg JC, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs. PLoS One [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2022 Oct 16];9(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25333938/

20. Bruzzese E, Callegari ML, Raia V, Viscovo S, Scotto R, Ferrari S, et al. Disrupted Intestinal Microbiota and Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis and Its Restoration with Lactobacillus GG: A Randomised Clinical Trial. PLoS One [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Oct 16];9(2):e87796. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087796

21. Wang J, Li F, Wei H, Lian ZX, Sun R, Tian Z. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell–dependent inflammation. Journal of Experimental Medicine [Internet]. 2014 Nov 17 [cited 2022 Oct 17];211(12):2397–410. Available from: www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20140625

22. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza a virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2011 Mar 29 [cited 2022 Oct 17];108(13):5354–9. Available from: https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1019378108

23. Park MK, NGO V, Kwon YM, Lee YT, Yoo S, Cho YH, et al. Lactobacillus plantarum DK119 as a Probiotic Confers Protection against Influenza Virus by Modulating Innate Immunity. PLoS One [Internet]. 2013 Oct 4 [cited 2022 Oct 17];8(10):e75368. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075368

24. Lei W te, Shih PC, Liu SJ, Lin CY, Yeh TL. Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Response to Influenza Vaccination in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients 2017, Vol 9, Page 1175 [Internet]. 2017 Oct 27 [cited 2022 Oct 17];9(11):1175. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6643/9/11/1175/htm

25. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, et al. Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Dairy Sci [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Nov 7];102(6):4783–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954261/

26. Gutiérrez-Castrellón, P., Gandara-Martí, T., Abreu Y Abreu, A. T., Nieto-Rufino, C. D., López-Orduña, E., Jiménez-Escobar, I., Jiménez-Gutiérrez, C., López-Velazquez, G., & Espadaler-Mazo, J. (2022). Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. Gut Microbes, 14(1). https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018899

CORPLUS

Conóce más sobre Corplus y su mecanismo de acción.

Bagó

Ética al sevicio de la salud

PLM® SCIENCE