

PROBIOTICELE ȘI PATOLOGIA CHIRURGICALĂ OPȚIUNE SUBEVALUATĂ ?

Cristina Cijevschi Prelipcean¹ ✉, Iulia Pintilie¹, Mădălina Palaghia²,
Cătălina Mihai¹

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

1) Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași

2) Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

SHORT TITLE: Probioticele în chirurgie
Probiotics in surgery

HOW TO CITE: Cijevschi Prelipcean C, Pintilie I, Palaghia M, Mihai C. [Probiotics in surgical pathology. An underestimated therapy?]. *Jurnalul de chirurgie* (Iași). 2013; 9(1): 1-4. DOI: 10.7438/1584-9341-9-1-1.

Intestinul uman conține peste 500 de specii bacteriene alcătuind un veritabil „organ” dobândit pe parcursul vieții – microbiota intestinală.

Principalele specii bacteriene prezente la nivelul colonului sunt reprezentate de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* [1].

Flora microbială colonică are un rol important în homeostazia organismului: funcție metabolică (fermentarea reziduurilor alimentare non-digerabile, producerea de acizi grași cu lanț scurt), funcție trofică pentru mucoasa intestinală, stimularea angiogenezei intestinale și a sistemului imun local, barieră contra bacteriilor patogene și a carcinogenilor, prevenirea alergiilor și inflamației intestinale [2]. Ca urmare, orice modificare în compoziția florei intestinale (disbioză) poate avea consecințe clinice nedorite.

În ultimii ani numeroase cercetări fundamentale și clinice au studiat rolul probioticelor în prevenția și tratamentul anumitor afecțiuni.

Probioticele (etimologia provine din prepoziția latină *pro* și din substantivul grecesc *bios* - pentru viață) sunt definite ca microorganisme vii care administrate în

cantități adecvate aduc beneficii asupra sănătății gazdei [3].

Probioticele reprezintă ingrediente dietetice care produc modificări specifice ale compoziției și/sau activității microbiotei intestinale, conferind beneficii gazdei, iar *sinbioticele* sunt compuși ce conțin atât prebiotice cât și probiotice [3].

Cele mai comune specii de probiotice sunt reprezentate de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, urmate de *Saccharomyces cerevisiae*, *E. coli* și *Bacillus*.

Probioticele acționează atât direct – intervenind în procesele de digestie, cât și indirect – prin activarea sistemului imun și stimularea activității enzimatică a bacteriilor fecale, cu rol în prevenția carcinogenezei.

Pentru a fi eficiente probioticele trebuie să îndeplinească anumite condiții: să fie antagoniste bacteriilor patogene care ajung în intestin, să aducă un număr suficient de microorganisme viabile necesare pentru a-și exercita efectele benefice, să fie rezistente la secreția gastrică, biliară și pancreatică, să supraviețuiască suficient timp în lumenul intestinal utilizând pentru metabolismul lor substanțe nutritive de la acest nivel, să fie testate pentru uzul uman [4].

Probioticele disponibile pe piață, considerate suplimente alimentare și nu clasă

de medicamente, conțin una sau mai multe specii bacteriene și sunt condiționate sub formă de capsule liofilizate, plicuri cu pulbere dizolvabilă în băuturi necarbogazoase sau suplimente în diferite tipuri de iaurt.

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea probioticelor în numeroase afecțiuni digestive (prevenirea diareei asociate consumului de antibiotice, reducerea frecvenței recidivelor infecției cu *Clostridium difficile*, inhibarea aderenței *Helicobacter pylori* la mucoasa gastrică, menținerea remisiunii în rectocolita ulcero-hemoragică, prevenția encefalopatiei hepatoportale la pacienții cu ciroză hepatică etc.) precum și extradigestive (obezitate, boli cardio-vasculare, alergii, modularea răspunsului imun asociat patologiei infecțioase). În acest context probioticele pot avea efecte benefice pre-, peri- și postoperator în patologia chirurgicală.

Pacienții care necesită intervenții chirurgicale majore în sfera abdominală sunt expuși la diverși factori de risc ce pot perturba flora intestinală normală (translocarea bacteriilor patogene prin intermediul ganglionilor mezenterici în circulația portală și ulterior sistemică, scăderea motilității intestinale până la ileus dinamic, utilizarea de medicamente ce produc suprapopularea bacteriană a intestinului subțire, pierderea barierei imune a mucoasei). Ca urmare există un risc crescut de apariție a complicațiilor postoperatorii, în special a infecțiilor nosocomiale [5].

Diareea legată de consumul de antibiotice. Cei mai mulți pacienți cu afecțiuni chirurgicale necesită antibioterapie pre- sau postoperator. Diareea apare la 10–20% din pacienți, fie prin mecanism osmotic (alterarea microbiotei determină disfuncții în metabolismul carbohidraților, rezultând scăderea absorbției acizilor grași cu lanț scurt), fie prin dezvoltarea microorganismelor potențial patogene cum ar fi *Clostridium difficile*. În ceea ce privește diareea asociată antibioticelor fără *Clostridium difficile*, o meta-analiză

Cochrane din 2011 efectuată pe populație pediatrică, ce a inclus peste 3400 pacienți din 16 studii, a demonstrat efectul preventiv al probioticelor, cele mai convingătoare rezultate fiind obținute cu tulpini de *Lactobacillus rhamnosus CG* și *S. boulardii* [6]. Aceleași rezultate s-au obținut și la adulți (meta-analiză ce a urmărit toate studiile în care s-au administrat concomitent probiotice și antibiotice în perioada 1977–2005) [7]. Alte două studii recente randomizate placebo – controlate confirmă reducerea frecvenței diareei post-antibioterapie prin asocierea probioticelor în timpul și 5 zile post-antibioterapie [8,9]. În ceea ce privește diareea asociată infecției cu *Clostridium difficile*, rolul preventiv al probioticelor rămâne controversat, existând atât argumente pro cât și contra. Conform ghidurilor actuale și opiniei experților nu există suficiente date care să justifice recomandarea probioticelor actuale în prevenirea infecției primare sau recurente cu *Clostridium difficile* [10].

Pouchita. Probioticele și-au demonstrat eficiența în menținerea remisiunii în formele ușoare și medii de rectocolită ulcero-hemoragică, fără efecte superioare comparativ cu placebo în boala Crohn. Pouchita este o complicație postoperatorie frecventă la pacienții cu rectocolită ulcero-hemoragică după crearea rezervorului ileo-anal. VSL#3 s-a dovedit eficient atât în prevenirea pouchitei postoperatorii cât și în menținerea remisiunii după tratament antibiotic [11].

Neoplasmul colorectal. Studii de laborator au pus în evidența efectele antimutagenice ale unor tulpini de bacili lactici (*Lactobacillus delbrueckii* subspecia *bulgaricus*). Efectele anti-carcinogenetice se datorează abilității de a se lega de aminele heterociclice, inhibării bacteriilor responsabile de producerea enzimelor procarcinogene, modulării răspunsului imun al mucoasei. Studiul SYNCAN a testat efectele oligofrucozei (un prebiotic) asociat altor 2 tulpini de probiotice la pacienții cu risc crescut de apariție a neoplasmului colorectal. Rezultatele sugerează ca un

preparat sinbiotic ar putea scădea expresia biomarkerilor neoplasmului colorectal [3].

Nu sunt studii care să obiectiveze rolul probioticelor în prevenția recidivelor post-operatorii ale cancerului colorectal.

Pancreatita acută. Probioticele, prin reducerea suprapopulării bacteriene intestinale, reglarea funcției și motilității intestinale, asigurarea suportului nutrițional al epitelului intestinal, modularea sistemului imun digestiv, pot preveni complicațiile infecțioase în pancreatita acută [12]. Există însă date care arată că utilizarea probioticelor la pacienții cu pancreatită acută severă crește riscul de ischemie mezenterică și mortalitatea [12]. O teorie plauzibilă ar fi că probioticele cresc consumul de oxigen la nivelul mucoasei intestinale cu impact negativ la pacienții cu insuficiență de organ, hipotensiune și hipoperfuzie tisulară [13]. Evidențele actuale contraindică administrarea probioticelor la pacienții critici, cu insuficiență multiplă de organ.

Chirurgia hepato-bilio-pancreatică, pancreatică și colo-rectală se însoțește frecvent de complicații infecțioase, principalii factori de risc fiind translocarea bacteriană, alterarea clearance-ului hepatic al lipopolizaharidelor, producția excesivă de citokine, alterarea drenajului biliar ce permite acumularea bacteriilor și endotoxinelor. Utilizarea probioticelor și sinbioticelor la această categorie de pacienți duce la reducerea translocării bacteriene, a nivelului enterobacteriilor fecale și a markerilor inflamatori (proteina C reactivă, Il-6). Prin aceste mecanisme probioticele scad rata infecțiilor postoperatorii, durata spitalizării și necesarul de antibiotice [14].

Cunoștințele actuale [15] ne arată că:

- nu există probiotice „universale” eficiente în toate afecțiunile, ci trebuie luate în considerare tulpinile și dozajul folosit în studii clinice pentru fiecare indicație;
- probioticele nu pot înlocui tratamentul clasic ci vor fi folosite doar ca terapie adjuvantă;
- nu trebuie administrate la pacienții critici sau imuncompromiși.

CONCLUZII

Probioticele, prin lipsa de nocivitate și accesibilitate, reprezintă o alternativă terapeutică promițătoare în multe afecțiuni, incluzând patologia chirurgicală.

Noile probiotice, aflate deocamdată în fază de cercetare, își propun scopuri ambițioase: secreție de citokine, modificări genetice, proprietăți terapeutice - „farmabiotice”.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 360: 512-519.
2. Neish A. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 65-80.
3. Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organization Global Guidelines*. 2011.
http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_20110116.pdf
4. Cijevschi C, Rezmires A, Mihai C, Miutescu E. Probioticele și patologia gastrointestinală. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași*. 2002; 107(2): 264-267.
5. Razes N, Seehofer D, Neuhaus P. Prebiotics, probiotics, synbiotics in surgery – are they only trendy, truly effective or even dangerous? *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394: 547-555.
6. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic – associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11): CD004827.
7. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 812-822.
8. Hickson M, D Souza AL, Muthu N et al. Use of probiotic lactobacillus preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2007; 335(7610): 80.

9. Gao XW, Mubasher M, Fang CY et al. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic associated diarrhea and *Clostridium difficile* associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1636-1641.
10. Na X, Kelly C. Probiotics in *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45: S154-S158.
11. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CDO01176.
12. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Dutch Acute Pancreatitis Study Group: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9613): 651-913.
13. Zang MM, Chenf JQ, Lu YR et al. Use of pre-, pro- and symbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 3970-3978.
14. Sugawara G, Nagino M, Nishio H et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery. *Ann Surg.* 2006; 244: 706-714.
15. Ciorba MA. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012; 10: 960-968.