

# Efecto protector del *Lactobacillus acidophilus* en gastritis erosiva inducida por indometacina en ratones

Protective effect of *Lactobacillus acidophilus* in gastritis erosive induced indomethacin in rats

Nageli Lazo <sup>1</sup>, Miguel Maco <sup>1</sup>, Zulia Matos <sup>1</sup>, Yolanda Maguiña <sup>1</sup>  
Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Villarrealinos, Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana. Lima, Perú.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Federico Villareal. Lima, Perú.

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar el efecto protector del *Lactobacillus acidophilus* en la prevención de gastritis erosiva inducida por indometacina. **Diseño:** estudio experimental. **Lugar:** Laboratorio de Investigación del Departamento de Farmacología de la Universidad Nacional Federico Villarreal. **Materiales:** ratones de la especie *Mus musculus* Balb/c/CNPB, cepa de *Lactobacillus acidophilus*. **Intervenciones:** administración de *Lactobacillus acidophilus* a dosis alta (0,06 mg/ml) y dosis baja (0,03 mg/ml) en la primera etapa; y dosis ulcerogénica de indometacina (1,32 mg/ml) en la segunda etapa. **Principales medidas de resultados:** sistema Sydney de clasificación de las gastritis según aspectos histológicos. **Resultados:** a dosis baja de *Lactobacillus acidophilus*, el 62,5 % presentó gastritis erosiva de forma leve y gastritis moderada en un 37,5 %. A dosis alta de *Lactobacillus acidophilus*, gastritis moderada y grave, en 37,5 y 62,5% respectivamente. En el grupo control todos los ratones presentaron gastritis moderada. **Conclusiones:** La administración de *Lactobacillus acidophilus* en dosis de 15 mg/kg de peso, ejerce efectos de protección sobre la mucosa gástrica, en la gastritis erosiva por administración de indometacina y en dosis de 30 mg/kg de peso, ejerce efectos tóxicos sobre la mucosa gástrica, promoviendo la presentación de una gastritis erosiva grave.

**Palabras Clave:** *Lactobacillus acidophilus*, gastritis, indometacina.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the protective effect of *Lactobacillus acidophilus* in the prevention of erosive gastritis induced indometacina. **Design:** Study experimental. **Lugar:** Research Laboratory, Department of Pharmacology, University Nacional Federico Villarreal. **Materiales:** Mice of the species *Mus musculus* Balb / c / CNPB, strain of *Lactobacillus acidophilus*. **Interventions:** Administration of *Lactobacillus acidophilus* to high dose (0,06 mg / ml) and low dose (0,03 mg / ml) in the first stage and ulcerogenic dose of indomethacin (1,32 mg / ml) in the second stage. **Main outcome measures:** Sydney System for the classification of gastritis according histological aspects. **Results:** A low dose of *Lactobacillus acidophilus*, 62,5% had a mild erosive gastritis and gastritis in a moderate 37,5%. A high dose of *Lactobacillus acidophilus*, moderate and severe gastritis, a 37,5 and 62,5% respectively. In the control group, all mice gastritis was moderate. **Conclusions:** The administration of *Lactobacillus acidophilus* in doses of 15 mg/kg, exerts protective effects on the gastric mucosa, in gastritis erosiva by administration of indomethacin and doses of 30 mg / kg, exerts toxic effects on the gastric mucosa, promoting the filing of a gastritis Erosiva Severa.

**Keywords:** *Lactobacillus acidophilus*, gastritis, indomethacin.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades producidas en el tracto gastrointestinal constituyen una diversa gama de enfermedades, que son controladas con la utilización de distintos esquemas terapéuticos. Sin embargo, es importante destacar, que la mayoría de veces, estas enfermedades son producto del uso de tratamientos de otras áreas del organismo, como es el caso de la terapéutica basada en antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Aproximadamente 25% de los consumidores crónicos de AINES presentan reacciones adversas al medicamento, siendo este grupo de medicamentos la primera causa de presentación de gastritis erosiva<sup>(1)</sup>.

Del 10 al 30% desarrollan úlcera péptica en seis meses de tratamiento continuo con AINES, precedidas en su mayoría por una gastritis erosiva, además; el riesgo de sangrado digestivo se cuadruplica con relación a la población general<sup>(2-4)</sup>.

Las investigaciones en probióticos constituyen uno de los pilares de la vanguardia en cuanto a los conceptos de nutrición saludable y estabilización de la salud gastrointestinal, deteriorada a causa de los esquemas de tratamiento (administración de AINES) que siguen la mayoría de pacientes con enfermedades de tipo crónico<sup>(5-7)</sup>. Sin embargo, todos estos estudios han sido dirigidos en referencia a los conceptos de interferencia bacteriana, hecho en el cual la presencia de estos microorganismos benéficos limita el potencial patogénico de otros microorganismos patógenos como es el caso del *Helicobacter pylori*<sup>(8-10)</sup>, mas no se han realizado estudios que evalúen el efecto protector prebiótico en la mucosa gástrica para evitar las gastritis erosivas por administración prolongada de AINES, para dilucidar con pruebas la acción y actuación del probiótico en la presentación de gastritis por terapia con AINES. El presente trabajo plantea determinar el efecto protector del *Lactobacillus acidophilus* para prevenir la gastritis erosiva producida por el consumo de la indometacina (AINE).

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio experimental en las instalaciones del Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Federico Villarreal. Los ratones fueron adquiridos en el bioterio del Instituto Nacional de Salud - Perú, pertenecían a la especie *Mus musculus* Balb/c/CNPB; además, eran hembras adultas de 32 días de edad, con una media de pesos de 20 g.

La muestra estuvo compuesta por 27 ratones, distribuidos por aleatorización simple en tres grupos de nueve ratones cada grupo (dos grupos experimentales y uno de control), asignados de un código para su identificación. Se consideraron dos semanas para la adaptación de los ratones en el laboratorio con el mismo régimen alimentario, en este periodo no se administró ningún fármaco ni se realizó ningún tipo de procedimiento. El décimo sexto día se tomó como día 1, se realizó el pesado de todos los animales y las observaciones necesarias que fueron consignadas en la ficha de investigación de cada ratón.

El esquema de administración fue dividido en dos etapas; en la primera etapa se procedió a la administración de *Lactobacillus acidophilus* en "dosis alta": 0,06 mg/ml (una vez al día, durante 60 días) al primer grupo, en dosis baja: 0,03 mg/ml (una vez al día, durante 60 días) al segundo grupo; y placebo en 15 mg/ml (una vez al día, durante 60

días) al grupo control, en la segunda etapa; en un período de cinco días se administró a todos los grupos indometacina en dosis ulcerogénica de 1,32 mg/ml (una vez al día).

Las dosis administradas se prepararon diariamente en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

Concluido el plan de administración para los ratones de los tres grupos, se procedió a sacrificarlos mediante la técnica de decorticación; luego, todos los ratones fueron autopsiados; se extrajo los estómagos enteros para su posterior análisis. Se obtuvo las vistas macroscópicas y microscópicas de los estómagos de los ratones parte del experimento. Las biopsias obtenidas fueron mantenidas en formol y trasladadas en frascos rotulados con el código del ratón correspondiente, al lugar donde se realizó la fijación de las muestras y coloración. Luego, se procedió al análisis anatomopatológico.

Las variables analizadas fueron: el efecto probiótico, definiéndose como protector (ausencia o presencia en grado leve de gastritis erosiva) y no protector (presentación en grado moderado o severo de gastritis erosiva). El grado de gastritis fue clasificado según el Sistema de Sydney<sup>(11)</sup>.

Los resultados fueron analizados en una base de datos del programa *Microsoft office Excel* 2003. Además, se cumplieron con los principios rectores básicos aplicables a las investigaciones biomédicas con animales, elaborados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, OMS, en el año 1985.

#### RESULTADOS

El grupo al cual se le administró la dosis baja de *Lactobacillus acidophilus*, 62,5% presentó gastritis erosiva de forma leve y gastritis moderada en 37,5%, no presentándose ningún caso de gastritis grave. En el caso del grupo al cual se le administró la dosis alta de *Lactobacillus acidophilus*, no se halló casos de gastritis leve, pero sí gastritis moderada y grave, en 37,5 y 62,5% respectivamente. Finalmente, el grupo control, presentó la totalidad de los casos (100%) con gastritis moderada.

#### DISCUSIÓN

La terapéutica basada en *Lactobacillus acidophilus* para el tratamiento de ciertas enfermedades gastrointestinales, es una visión futurista que actualmente está planteando su introducción en las bases de la farmacoterapia, este hecho está siendo estudiado por diversos autores a nivel nacional

e internacional. En el presente estudio, se ha encontrado evidencias que respaldan la administración de *Lactobacillus acidophilus* como efecto protector de la gastritis erosiva inducida por indometacina.

En 62,5% de los individuos pertenecientes al grupo de "dosis baja" se consiguió el efecto protector en la mucosa gástrica, en contraposición con el grupo control que presentó 100% de su población con gastritis erosiva moderada; en concordancia con estos resultados, está el estudio presentado por Masayuki Uchida *et al.*<sup>(12)</sup> quienes refieren una acción gastroprotectora del yogur enriquecido con la cepa prebiótica administrada en ratas, este efecto estaría determinado por una elevación sustancial de la prostaglandina E2, generada en la mucosa gástrica. Así, el grupo control, presentó una generación de esta prostaglandina de  $2,85 \pm 0,08$  ng/min por gramo de tejido analizado, tasa de generación muy reducida, en comparación con la hallada en el grupo de estudio, en el que la prostaglandina E2, se elevó hasta los  $4,28 \pm 0,07$  ng/min, por gramo de tejido. También concuerda Makau Lee<sup>(13)</sup> quien en el 2006, halló que la introducción de elementos como la prostaglandina E2, conlleva a una elevación de la secreción de bicarbonato, lo que determina una mayor protección de la mucosa gástrica y menor presentación de lesiones inflamatorias o erosivas.

Isolauri Erika *et al.*<sup>(14)</sup> en el 2001, respalda lo anteriormente dicho, refiriendo que las bacterias de tipo probióticas, ejercen su acción protectora elevando la respuesta inmunológica, promoviendo así, una barrera inmunológica en el intestino y posiblemente en la mucosa gástrica; en este estudio presentado, se halló que tras la introducción del *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus bulgaricus*, se lograba activa la producción de macrófagos y fagocitosis, que se observó más elevada en los ratones. Taranto MP *et al.*<sup>(15)</sup> en "Alimentos funcionales probióticos", hacen hincapié en el efecto gastroprotector del *Lactobacillus*, dando a conocer sus dos formas de gastroprotección, tanto para el *Helicobacter pylori*, como para la administración de AINES, en el que refiere, que sería una inducción de la producción de prostaglandinas, por parte del *Lactobacillus acidophilus*, las que actuarían como mecanismos de defensa con efecto protector de la mucosa gástrica.

El mecanismo del *Lactobacillus acidophilus*, tal parece que estaría centrado en la vía de las prostaglandinas, pues como ya es conocido, para el caso de los antiinflamatorios no

esteroideos, la base de su mecanismo de acción, está a nivel de las ciclooxigenasas, los cuales inhibiendo esta vía, darían lugar a una inhibición en la producción de las prostaglandinas, lo que se reflejará en una caída de la respuesta inflamatoria y consecuentemente del dolor o molestia causada. Sin embargo, nuestro organismo cuenta con ciertas prostaglandinas como es el caso de la prostaglandina E, I y H, que tienen acción protectora en la mucosa gástrica, por tanto al producirse la utilización continua de los antiinflamatorios no esteroideos y darse por consiguiente la inhibición de estas prostaglandinas, se produciría el daño de la mucosa gástrica, es allí donde el *Lactobacillus acidophilus* ejercería su acción, pues sería esta cepa con propiedades probióticas, la encargada de elevar la producción de prostaglandinas a nivel de la mucosa gástrica, principalmente de la prostaglandina I y E, dando lugar así a la elevación del flujo sanguíneo en la mucosa del estómago y elevación de la secreción de bicarbonato.

Sin embargo, se puede observar a través de la literatura revisada, que la utilización de las cepas bacterianas con propiedades probióticas, está más orientada a dos grandes enfermedades principalmente: Las diarreas agudas (por colonización bacteriana o por pérdida de la flora normal, tras una terapia antibiótica de amplio espectro) y para los casos de gastritis erosiva debida a la colonización con *Helicobacter pylori*, olvidando los casos de gastritis erosiva por el uso de AINES, acerca del cual, los trabajos en la literatura que respalden el efecto protector de la mucosa gástrica de los probióticos y en especial del *Lactobacillus acidophilus*, en el caso de gastritis erosiva inducida por la utilización de este tipo de fármacos son limitados. Gonzales *et al.*<sup>(16)</sup> en el 2001, refieren el poder benéfico del uso de probióticos, para la disminución de la frecuencia y duración de la diarrea, que puedan llevar a la presentación de procesos diarreicos por colonización de microorganismos patógenos.

El uso de probióticos está siendo ampliamente estudiado en enfermedades del tracto gastrointestinal, la mayor parte dirigidos a su utilidad en el síndrome diarreico de origen infeccioso y secundario al uso de antibióticos y en enterocolitis necrotizante. Además, la respuesta de la Ig A de la mucosa, observada tras la administración de probióticos, llevaría a incrementar la producción de las citoquinas antiinflamatorias. La dosis terapéutica, hallada por nuestro estudio fue de 0,03 mg/ml por ratón, en

administración de una vez por día, logrando conseguir luego de la administración de 60 días el efecto protector esperado, en comparación con el grupo control. Esta dosis, extrapolándola a seres humanos sería de 15 mg/kg de peso. En la administración de las dosis adecuadas, se tuvo un segundo grupo, al que se le administró el probiótico, en una concentración denominada como "dosis alta", la cual constituye una concentración de 0,06 mg/ml, por ratón, una vez al día; los resultados hallados para este caso, nos refirieron que en 62,5% de los individuos del estudio, se presentó una gastritis grave, según el Sistema de Sydney<sup>(11)</sup>, en comparación con el grupo control, que no contó con ningún caso de gastritis severa. Este hecho, nos llevaría a concluir que la dosis calificada por el presente estudio, como "alta", podría ser calificada como tóxica para la mucosa gástrica, produciendo una lesión mayor y opacando completamente el efecto protector por el cual inicialmente se administró el *Lactobacillus*.

Discordamos, con el estudio presentado por Masayuki Uchida *et al*<sup>(12)</sup>, en el 2005, en el que se describe que tras la administración del propinibacterium freudenreichii ET-3, en una dosis de 3g/kg de peso, se halló un efecto protector de la mucosa gástrica, sin llegar a ningún nivel de toxicidad.

Se realizó una contabilización de los pesos a lo largo del estudio, para los tres grupos de ratones estudiados, observándose, que se dio una variación progresiva de los pesos, con una tendencia al aumento, pero que cualitativamente puede ser determinada como mínima, sin variaciones sustanciales a ser consideradas. Es así que podemos concluir que la administración de *Lactobacillus acidophilus* en dosis de 15 mg/kg de peso, ejerce efectos de protección sobre la mucosa gástrica, en la gastritis erosiva por administración de AINES. Y que el *Lactobacillus acidophilus* en dosis de 30 mg/kg de peso, ejerce efectos tóxicos sobre la mucosa gástrica, promoviendo la presentación de una gastritis erosiva grave.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solomon DH, Gurwitz JH. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: is advanced age a risk factor?. *Am J Medicine*. 1997;102:208-215.

2. Salvatierra Layten G, De La Cruz Romero L, Paulino Merino M y col. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso del antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana. *Rev gastroenterol Perú*. 2006; 26(1):13-20.
3. Ministerio de salud, Oficina de Estadística e Informática. Registro diario de actividades de salud (HIS). Principales grupos de causas de morbilidad registrada en consulta externa. Perú;2003.
4. Basto Valencia M, Vargas Cárdenas G, Angeles Chaparro P. Factores de riesgo que incrementan la morbimortalidad en pacientes con hemorragia digestiva alta en el Hospital Nacional "Arzobispo Loayza" 1980-2003. *Rev gastroenterol Perú*. 2005; 25(3):259-67.
5. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:169-75.
6. Hawkey CJ. Non steroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcers. *BMJ*. 1990; 300:278.
7. Pazzi P, Gamberini S, Scagliarini R, Dalla Libera M, Merighi A, Gullini S. Misoprostol for the treatment of chronic erosive gastritis: a double-blind placebocontrolled trial. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(7):1007-13.
8. Alarcón T, López-Brea M. Probióticos e infección por *Helicobacter pylori*. [Ponencia] Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. [Acceso en setiembre de 2007]. Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/18/supp1/79.pdf>
9. García E. Effect of different probiotic preparations on Anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: A parallel group, triple blind placebo- controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(11):2744-9.
10. Obregón MC, Cruchet S, Díaz E, et al. El consumo regular de *Lactobacillus johnsonii* La1 interfiere con la colonización gástrica por *helicobacter pylori*. *Rev chil nutr*. 2003; 30(3):243-9.
11. Dixon MF, Genta RM, Correa P, et al. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney system. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 1161-81.
12. Uchida M, Kurakazu K. Yogurt Containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 Exerts Gastroprotective Action Against Acute Gastric Lesion and Antral Ulcer in Rats. *J Pharmacol Sci*. 2004; 96:84-90.
13. Lee M. Age-related changes gastric mucosal bicarbonate secretion in rats. *Age*. 1996; 19:55-8.
14. Isolauri E, Sütas Y, Pasi K, Heikki A, Seppo S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutri*. 2001, 73:444S-450S.
15. Taranto MP, Médici M, Font de Valdez G. Alimentos funcionales prebióticos. [Artículo en internet] *Revista Química Viva*. 2004; 4(1) [Acceso en setiembre de 2007]. Disponible en: <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v4n1/taranto.htm>
16. Gonzales-Sierra A. [Probióticos, prebióticos y simbióticos aproximación a una definición]. *Am J Clin Nutri*. 2001; 73:361S-45.

Correspondencia:

Ana María Nageli Lazo Ramos

Dirección: Jr. Coronel Zegarra 214 Dpto "B". Jesús María. Lima, Perú.

Correo\_e: [nageli\\_lazo@yahoo.es](mailto:nageli_lazo@yahoo.es)

Manuscrito recibido: 19 de setiembre de 2007

Manuscrito aceptado para publicarse: 21 de diciembre de 2007