

Revisión de Evidencias Clínicas

Entendiendo la relación entre el microbioma gastrointestinal y el estrés

PUNTOS CLAVE

- Una combinación prebiótica de pulpa de remolacha y semilla de lino da lugar a una concentración de bacterias beneficiosas en las heces comparable a la observada con los complementos probióticos habitualmente prescritos.
- Se ha observado que la proteína de leche hidrolizada, también llamada alfa-casozepina, reduce los signos comportamentales relacionados con la ansiedad en los perros.

INTRODUCCIÓN

El microbioma gastrointestinal (GI) es el ecosistema formado por la microbiota (bacterias vivas, protozoos, virus y hongos) que vive simbióticamente en el tracto GI de un hospedador. Esta relación simbiótica influye directamente sobre las células GI, la barrera mucosa intestinal, el sistema inmunitario y las neuronas de dicho hospedador.^{1,2}

Se conoce como probióticos a los microorganismos vivos que, administrados en la cantidad adecuada, producen efectos beneficiosos en el huesped. Por su parte, los prebióticos son los ingredientes fermentables (como fibras solubles) que aportan beneficios para la salud del hospedador al modificar la composición y/o la actividad de la microbiota GI.³ Tanto los probióticos como los prebióticos han demostrado que dan lugar a efectos beneficiosos para la salud GI a través de la modificación del microbioma.³

El eje cerebro-intestino-microbioma es el nexo de comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y el tracto GI.² Cada vez son más los datos que señalan el estrés como un factor de riesgo en la patogenia de determinadas enfermedades GI.² Una respuesta anómala o inadecuada al estrés, como la que se observa

en los trastornos de ansiedad, desencadena alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (HHA). Entre las posibles alteraciones en el tracto GI se incluyen la disminución del vaciado gástrico, la alteración del microbioma y el aumento de la motilidad, la permeabilidad y la sensibilidad visceral del intestino.² Los signos clínicos resultantes pueden incluir vómitos, diarrea y malestar abdominal.

Se ha asociado el consumo de proteína de leche hidrolizada, también conocida como caseína hidrolizada (formada mediante la hidrólisis con tripsina de la proteína de la leche) con un alivio significativo de los signos de estrés en modelos de ansiedad en perros, gatos, roedores y personas.⁴⁻⁶ Se desconoce el mecanismo exacto de este efecto ansiolítico, aunque podría estar mediado por el complejo receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA) y las benzodiacepinas.⁴ Se ha sugerido que el estrés desempeña un papel fundamental en el eje cerebro-intestino-microbioma, por lo que el alivio del estrés podría ayudar a reducir las alteraciones asociadas del tracto GI.²

ESTUDIOS

Efectos de los probióticos comercialmente disponibles y de una combinación de fibras prebióticas sobre la microflora gastrointestinal de perros sanos

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El propósito del estudio fue determinar si una mezcla de fibras prebióticas a base de pulpa de remolacha y semilla de lino daba lugar a un aumento de la concentración de bacterias beneficiosas en las heces de perros sanos comparable a la obtenida con la administración de los probióticos FortiFlora™ y Prostora™ Max.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se incluyó en el estudio a 20 beagles adultos (10 hembras y 10 machos, con una edad media de 4 años), que recibieron un alimento control (Hill's™ Science Diet™ Adult Canine) durante 4 semanas. La cantidad de alimento se ajustó para mantener el peso corporal inicial de los perros. Al inicio del estudio se recogieron heces frescas durante 4 días y se congeló una muestra compuesta de las muestras puntuales iniciales para realizar un análisis bacteriano por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). Al cabo de 4 semanas sin intervención terapéutica, los perros fueron asignados aleatoriamente a uno de los 4 grupos de intervención durante 2 semanas, con grupos cruzados según un diseño de cuadrado latino. En cada uno de los grupos de intervención los perros se alimentaron con: únicamente el alimento control, el alimento control + FortiFlora™, el alimento control + Prostora™ y el alimento control + una combinación

de fibras prebióticas formulada para alcanzar un 2,5% de pulpa de remolacha y un 0,6% de semilla de lino en base a materia seca (MS). FortiFlora™ y Prostora™ Max se administraron por vía oral según la dosis y frecuencia recomendadas por los fabricantes. Se recogieron heces frescas de los perros incluidos en los distintos grupos durante los últimos 4 días del período de 2 semanas y se congeló una muestra compuesta para realizar un análisis bacteriano por PCR. Las heces se analizaron por PCR en el Laboratorio de Ciencia Animal de la Universidad de Illinois (EE. UU.). Los resultados se consideraron significativos si $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el grupo que recibió la combinación de fibras prebióticas se observó un aumento significativo (vs. los valores iniciales) de las concentraciones fecales de *bifidobacterias* y *lactobacilos*, medidas en log10 unidades formadoras de colonias (UFC)/gramos de heces, al cabo de 2 semanas ($p = 0,03$ y $0,04$, respectivamente) (**Figura 1**). Los resultados de las concentraciones fecales medias de *bifidobacterias* y *lactobacilos* en cada grupo se recogen en la **Tabla 1**.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA CLÍNICA

La mezcla de fibras prebióticas a base de pulpa de remolacha y semilla de lino ensayada en el estudio dio lugar a una concentración de bacterias beneficiosas en las heces comparable a la observada con los complementos probióticos utilizados habitualmente.

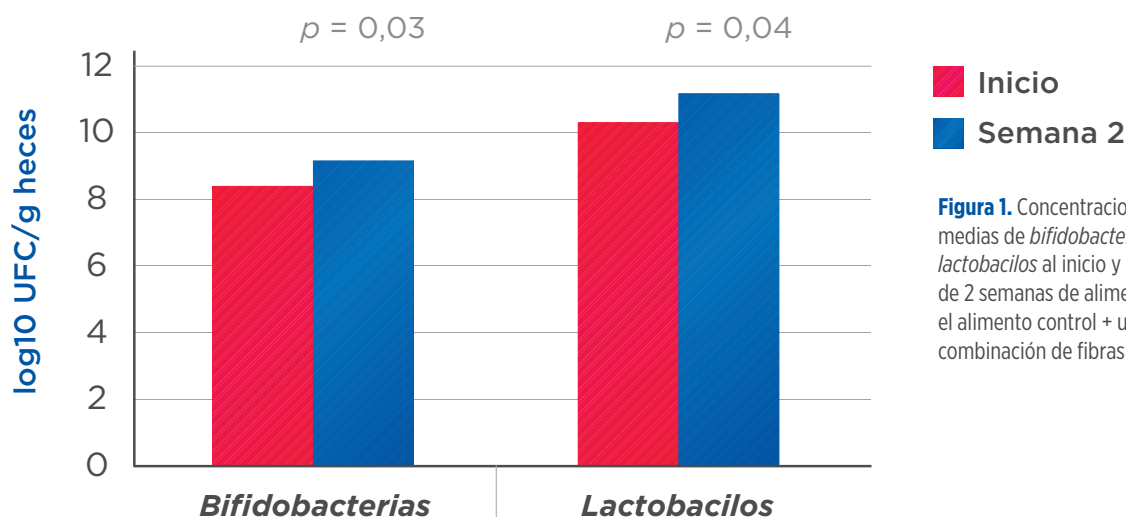


Figura 1. Concentraciones fecales medias de *bifidobacterias* y *lactobacilos* al inicio y al cabo de 2 semanas de alimentación con el alimento control + una combinación de fibras prebióticas.

Grupo	Bifidobacterias fecales log10 UFC/g heces			Lactobacilos fecales log10 UFC/g heces		
	Inicio	Semana 2	Valor de p	Inicio	Semana 2	Valor de p
Combinación de fibras prebióticas	8,3	9,1	0,03	10,3	11,1	0,04
FortiFlora™	8,3	9,3	< 0,01	10,3	11,3	0,01
Prostora™ Max	8,3	9,6	< 0,01	10,3	11,5	< 0,01
Control	8,4	8,5	0,58	10,4	10,5	0,67

Tabla 1. Concentraciones fecales medias de bifidobacterias y lactobacilos en los grupos que recibieron el alimento control + una combinación de fibras prebióticas, el alimento control + FortiFlora™, el alimento control + Prostora™ y el alimento control exclusivamente, al inicio y al cabo de 2 semanas de intervención. Los valores de p representan la diferencia entre las concentraciones iniciales y las registradas al cabo de 2 semanas.

Efecto de la alfa-casozepina (Zylkene), en comparación con el clorhidrato de selegilina (Selgian, Anipryl), sobre los trastornos de ansiedad en los perros⁵

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El propósito del estudio fue determinar si el principio activo biológico natural alfa-casozepina (proteína de leche hidrolizada) daba lugar a un efecto ansiolítico comparable al de la selegilina, un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) utilizado para tratar los trastornos de ansiedad y la disfunción cognitiva en los perros.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio comparativo, multicéntrico, aleatorio y ciego. La ansiedad de los perros se evaluó mediante una escala emocional canina validada (EDED o Evaluación de los Trastornos Emocionales en Perros). La población del estudio estaba compuesta por perros con un diagnóstico de conductas atribuibles a la ansiedad durante > 4 semanas y con una puntuación > 19 sobre 45 puntos en la escala EDED. Los propietarios evaluaron subjetivamente y calificaron la conducta de sus perros en una escala de -10 a 10 a lo largo del estudio.

Los perros fueron asignados aleatoriamente al grupo de la alfa-casozepina (grupo test) o al de la selegilina. El grupo test recibió 15 mg/kg de peso corporal (PC) de alfa-casozepina por vía oral una vez al día, mientras que el grupo de la selegilina recibió 0,5 mg/kg PC por vía oral una vez al día. Los perros de ambos grupos participaron asimismo en un programa de modificación de la conducta. Cada perro fue evaluado 5 veces a lo largo de los 56 días del estudio. Las evaluaciones se realizaron en la clínica veterinaria al inicio del estudio y en las semanas 4 y 8; en las semanas 2 y 6 las evaluaciones se realizaron por teléfono. En cada evaluación se examinaron dos categorías distintas: la puntuación en la escala EDED y la evaluación subjetiva del cambio por parte del propietario. Los resultados se calificaron como positivos cuando se obtenía una puntuación < 20 en EDED y una puntuación ≥ 6/10 en la evaluación subjetiva del propietario. Ambos criterios debían cumplirse para que el tratamiento pudiese considerarse satisfactorio.

RESULTADOS

Un total de 38 perros (19 hembras y 19 machos) finalizaron el estudio. En el conjunto de la población, el tratamiento se consideró satisfactorio en 19 casos: 10 perros en el grupo de la alfa-casozepina y 9 perros en el grupo de la selegilina. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos; la alfa-casozepina y la selegilina fueron igualmente eficaces en el tratamiento de la ansiedad, valorada mediante las puntuaciones en la escala EDED y la evaluación subjetiva de los propietarios. En ambos grupos se obtuvo una reducción significativa ($p < 0,0001$) entre los valores iniciales de la puntuación media en EDED y los valores en la semana 8 (**Figura 2**). Los evaluadores no pudieron determinar el éxito del tratamiento hasta la evaluación realizada en la semana 6; sin embargo, se observó una tendencia a la mejora de la puntuación en EDED ya desde el día 15.

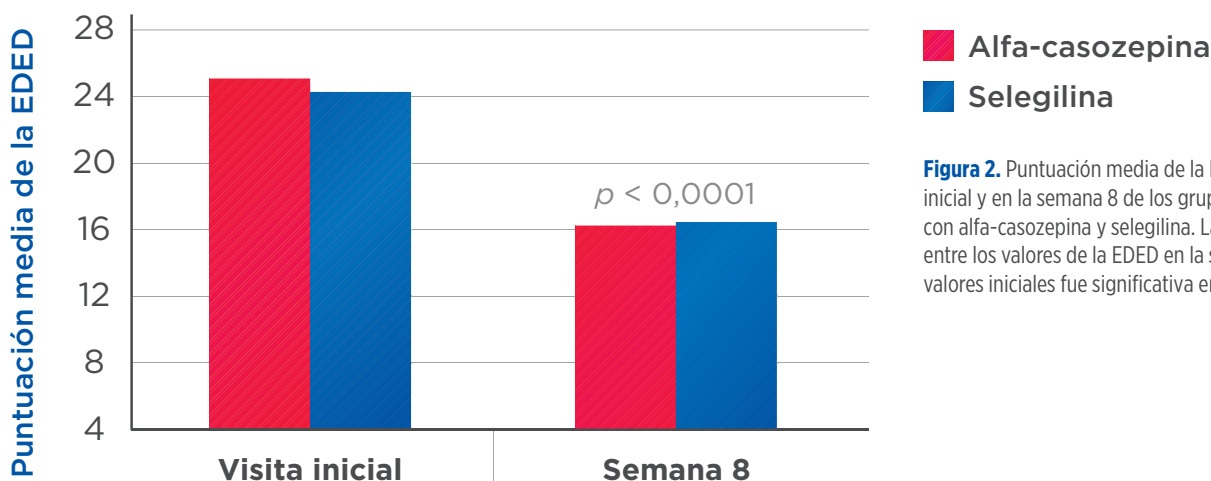


Figura 2. Puntuación media de la EDED en la visita inicial y en la semana 8 de los grupos tratados con alfa-casozepina y selegilina. La diferencia entre los valores de la EDED en la semana 8 y los valores iniciales fue significativa en ambos grupos.

CONCLUSIONES Y RELEVANCIA CLÍNICA

La eficacia de la alfa-casozepina para aliviar la ansiedad fue comparable a la obtenida con la selegilina, un IMAO comercializado para tratar los trastornos de ansiedad y la disfunción cognitiva en los perros. Este estudio avala la eficacia de la alfa-casozepina en el manejo de perros con conductas atribuibles a la ansiedad. Cabe destacar que no se registraron efectos adversos en los perros que recibieron alfa-casozepina.

RESUMEN

Se ha sugerido que el estrés juega un papel fundamental en el eje cerebro-intestino-microbioma, de ahí que la reducción del estrés se señale como un componente esencial en el manejo multimodal de los perros con estrés o ansiedad. Los alimentos altamente digestibles que contienen fibra prebiótica e ingredientes para aliviar el estrés, como Hill's™ Prescription Diet™ i/d™ Stress, pueden mejorar las anomalías del eje cerebro-intestino-microbioma y ayudar en el manejo de los perros con trastornos gastrointestinales relacionados con el estrés.

REFERENCIAS

- ¹ Honneffer JB, Minamoto Y, Suchodolski JS. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(44):16489-16497.
- ² Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiology and Pharmacology* 2011;62(6):591-599.
- ³ Gibson GR and Roberfroid M (editors). *Handbook of Prebiotics*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 2008;1-22.
- ⁴ Miclo L, Perrin E, Driou A, *et al.* Characterization of alpha-casozepine, a tryptic peptide from bovine alpha-s1-casein with benzodiazepine-like activity. *FASEB J.* 2001;15(10):1780-1782.
- ⁵ Beata C, Beaumont-Graff E, Díaz C, *et al.* Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *J Vet Behavior.* 2007;2(5):175-183.
- ⁶ Beata C, Beaumont-Graff E, Coll V, *et al.* Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *J Vet Behavior.* 2007;2(2):40-46.