Ácido butírico: una molécula bien conocida revisitada

Katarzyna Borycka-Kiciak, Tomasz Banasiewicz, y Grażyna Rydzewska

Abstracto:

Las propiedades del ácido butírico y el papel que desempeña en el tracto gastrointestinal se conocen desde hace muchos años. Sin embargo, la investigación más reciente muestra que el ácido butírico sigue siendo una molécula con un potencial que aún no se ha explotado por completo. El artículo proporciona un resumen del conocimiento actualizado relevante sobre el ácido butírico y presenta la posición experta sobre los beneficios clínicos del uso de productos de ácido butírico en la terapia de enfermedades gastrointestinales.

Introducción

Las propiedades del ácido butírico y el papel que desempeña en el tracto gastrointestinal se conocen desde hace mucho tiempo. Sin embargo, el ácido butírico todavía está sujeto a una investigación intensiva que demuestra que es un factor en la patogénesis de las enfermedades gastrointestinales y tiene una gama de propiedades desconocidas anteriormente y posibles aplicaciones terapéuticas. El ácido butírico sigue siendo una molécula con un potencial que aún no se ha dilucidado y realizado por completo.

El artículo proporciona un resumen del conocimiento actualizado relevante sobre el ácido butírico, y presenta la posición de los expertos en gastroenterología y cirugía sobre los beneficios clínicos del uso de productos de ácido butírico en la terapia de pacientes con enfermedades gastrointestinales. Dado que el artículo es un seguimiento del estudio publicado en 2010 [1], se omiten una serie de cuestiones ya

abordadas en detalle en la publicación anterior, incluida la formación y las funciones del ácido butírico en el tracto gastrointestinal, problemas asociados con su deficiencia, indicaciones clínicas y recomendaciones de uso básico.

Actividad inmunomoduladora del ácido butírico en el tracto gastrointestinal

La investigación realizada en los últimos años proporciona evidencia del largo mecanismo de acción postulado del ácido butírico, es decir, su efecto sobre el sistema inmunitario gastrointestinal. En estudios en ratones, Furusawa et al. [2] mostró que la concentración de ácido butírico en la pared del colon estimula la diferenciación de los linfocitos Treg, reduciendo la gravedad de la inflamación inducida por la transferencia de linfocitos TCD4 + CD45RBhi a ratones Rag1 - / -. Además, en un estudio in vitro en células T no diferenciadas incubadas con ácido butírico, los autores demostraron un aumento de la acetilación de la

histona H3, lo que apunta a un posible mecanismo por el cual el ácido butírico (producido por bacterias que residen en el tracto gastrointestinal) afecta la diferenciación y especialización de linfocitos Treg. Estos estudios muy interesantes han arrojado nueva luz sobre la relación entre el huésped y la microflora intestinal, y su impacto en la homeostasis inmune en el intestino.

El tejido linfoide asociado al intestino (GALT) y los enterocitos (células epiteliales intestinales - IEC) actúan como la primera barrera de defensa contra la invasión bacteriana a través de la secreción de mucinas y / o defensinas (péptidos antibacterianos) o la detección de patógenos por receptores tipo Toll (TLR). Además, los IEC especializados son capaces de transportar antígenos bacterianos y presentarlos a las células inmunes en la lámina propia de la pared intestinal. El sistema se altera, por ejemplo, en los ancianos, ya que las relaciones y proporciones entre los grupos bacterianos que forman el microbioma se desequilibran [3]. Se observan alteraciones desfavorables similares en la composición del microbioma en las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) o en el síndrome del intestino irritable (SII), que se describe en las secciones posteriores a continuación. Durante muchos años se ha postulado que el ácido butírico desempeña un papel de mensajero primario entre las bacterias comensales y el sistema inmunitario humano. En este entendimiento, el cuerpo interpreta la presencia de ácido butírico a una concentración fisiológica apropiada en la luz del colon como información de que el equilibrio bacteriano no se altera, lo que reduce la respuesta inmune y la tolerancia a miles de antígenos que representan bacterias comensales y, por lo tanto, evita el inicio del proceso inflamatorio [4].

Papel del ácido butírico en el síndrome del intestino irritable

Se estima que los síntomas asociados con la disfunción gastrointestinal, como el SII, ocurren en el 10-30% de la población. Los principales signos del trastorno incluyen dolor abdominal, diarrea y afecciones alteradas en el colon. Por lo general, se aconseja a los pacientes que adopten modificaciones en la dieta y el estilo de vida, y se los deriva a psicoterapia. El tratamiento farmacológico incluye antibióticos que actúan tópicamente en la luz gastrointestinal (rifaxamina) y, además, probióticos y, en algunos casos, antidepresivos.

En un estudio, se analizaron los microbiomas de 113 pacientes con SII y 66 sujetos de control. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en la cantidad de bacterias productoras de ácido butírico en el grupo de pacientes con SII, particularmente con SII-D e SII-M ($p = 0.002$). Además, hubo una reducción estadísticamente significativa en el nivel de bacterias productoras de metano (metanobacterias) ($p = 0.005$), lo que aumenta los depósitos locales de oxígeno y probablemente contribuye a una mayor incidencia de flatulencia en este grupo de pacientes [5].

Considerando lo anterior, un compuesto que ofrece una alta probabilidad de éxito en la terapia de trastornos intestinales disfuncionales es el butirato de sodio. En 2012 Tarnowski et al. [6] evaluó el efecto del butirato de sodio en parámetros clínicos seleccionados en pacientes con síndrome del intestino irritable durante un seguimiento de 6 semanas. Los pacientes se dividieron en dos grupos: grupo control (29 pacientes) que recibieron tratamiento estándar con trimebutina y mebeverina (según las características de la enfermedad) durante todo el período de seguimiento, y grupo de estudio que recibió butirato de sodio a 300 mg al día

como complemento a la terapia estándar. Al inicio del estudio y a las 6 semanas de estudio, se completó un cuestionario para evaluar los síntomas de la enfermedad (en una escala de 0 a 5) y la calidad de vida IBS-QoL (en una escala de 0 a 100). En el momento de la inclusión en el estudio, no hubo diferencias entre los grupos de pacientes en cuanto a la gravedad de las molestias y el dolor, los trastornos del movimiento intestinal, la gravedad de la flatulencia y otros síntomas gastrointestinales y relacionados con el SII. Después de 6 semanas, se observó una mejora estadísticamente significativa en el grupo de estudio para los síntomas enumerados anteriormente. Además, se logró una mejora significativa en la evaluación subjetiva de la calidad de vida en todos los pacientes que reciben butirato de sodio.

En 2012, Banasiewicz et al. [7] realizó un ensayo clínico aleatorizado en un grupo de 66 pacientes con una larga historia de SII diagnosticados según los criterios de diagnóstico ROME II. Los pacientes se dividieron en el grupo control (n = 32) y el grupo de estudio que recibió butirato de sodio (n = 34) a 300 mg / día (2 × 150 mg). El seguimiento fue de 4, y luego de 12 semanas, con los datos recopilados utilizando la Escala Analógica Visual para el SII (VAS-SII). Se evaluaron los siguientes síntomas: dolor en la región epigástrica, incidencia de flatulencia, trastornos del movimiento intestinal, moco en las heces y la calidad de vida (según el cuestionario IBS-QoL). Cuatro semanas después del comienzo del estudio, se observó una disminución significativa en la incidencia de dolor epigástrico y una reducción en la severidad del dolor después de las comidas en el grupo que recibió butirato de sodio. Después de 12 semanas, hubo una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de todos los síntomas estudiados, acompañada de una mejora en la calidad de vida de los pacientes. En resultados publicados posteriormente [8],

basados en la pregunta cerrada (sí o no) "¿Logró un buen alivio de las molestias abdominales o el dolor asociado con el SII durante la última semana anterior a la visita de seguimiento?", Las respuestas "Sí" fueron logrado respectivamente en 32 y 6.25% de los pacientes (p <0.01) en los grupos de estudio y control en la semana 4 del estudio, y en 53 y 15.6% de los pacientes (p <0.01), respectivamente, en la semana 12 del estudio. Es importante destacar que los pacientes en ambos grupos continuaron la terapia prescrita previamente (por ejemplo, drotaverina, trimebutina) durante toda la duración del estudio, y recibieron el tratamiento estándar durante al menos 3 meses antes de la inclusión en el estudio. Los autores concluyeron que el ácido butírico utilizado como terapia complementaria en el tratamiento del SII redujo la incidencia de síntomas clínicos seleccionados, sin embargo, sin ningún efecto sobre su gravedad.

El dolor abdominal en pacientes con SII generalmente es el resultado de trastornos relacionados con la digestión y la fermentación, y la acumulación de gases en la luz intestinal. Las causas subyacentes de las enfermedades funcionales no se han investigado a fondo y requieren un estudio adicional, sin embargo, las hipótesis existentes sugieren que el dolor es una consecuencia de anomalías de transmisión en el eje intestino-cerebro. En pacientes con disfunciones intestinales (SII), el butirato de sodio es uno de los factores clave que contribuyen a la homeostasis intestinal, mejorando los procesos naturales de curación y regeneración en el epitelio intestinal. Una disminución de la incidencia del dolor característico del SII puede atribuirse a una disminución de la sensibilidad del receptor en el intestino [9]. Basado en un modelo animal, se demostró que el ácido butírico tiene la capacidad de aumentar la concentración neuronal en el sistema nervioso entérico a través de cambios

fenotípicos en las neuronas entéricas [10], lo que a su vez tiene un efecto favorable sobre el tránsito colónico [11].

Otro estudio evaluó la eficacia del ácido butírico en el SII. Cincuenta pacientes con SII se dividieron en dos subgrupos: SII con estreñimiento (SII-C) e SII con diarrea (SII-D) y se trataron con ácido butírico en forma de tabletas con recubrimiento entérico a una dosis de 1 g / día. La forma del SII y la gravedad de los síntomas se registraron al inicio del estudio y al final del estudio. El tratamiento con ácido butírico resultó en una reducción o normalización de los síntomas en el 71% de los pacientes con SII-D y en el 16% de los pacientes con SII-C ($p < 0,005$) [12].

Hasta hoy, se han detectado más de 1,000 bacterias que residen en el tracto gastrointestinal humano. La gran mayoría de ellos pertenecen a una docena de géneros. En adultos, Firmicutes y Bacteroidetes son los filamentos más abundantes, y la relación Firmicutes a Bacteroidetes parece determinar el equilibrio bacteriano en el tracto gastrointestinal (en adultos sanos Firmicutes es el filo dominante, sin embargo, la proporción evoluciona con la edad y cambia como resultado de procesos patológicos específicos) [13]. Pozuelo y col. [5] estudió el microbioma en 113 pacientes con SII y 66 individuos sanos. Se recogieron muestras de heces de los sujetos del estudio dos veces, a intervalos mensuales. Se descubrió que la diversidad bacteriana en pacientes con SII se redujo de una manera estadísticamente significativa, lo que resultó de una abundancia considerablemente menor de bacterias butirógenas ($p = 0.002$, $q < 0.06$), particularmente en pacientes con SII-D y SII mixto. Los hallazgos del estudio son importantes para considerar los beneficios del uso de probióticos en pacientes con SII. Los productos probióticos más populares contienen bacterias

del ácido láctico. Asumiendo la colonización colónica con estas cepas, se puede lograr un aumento en la producción local de lactato. Tsukahara y col. identificó entre las bacterias comensales que residen en el tracto gastrointestinal humano un grupo de bacterias *Megasphaera elsdenii* pertenecientes a Firmicutes que tienen la capacidad de convertir lactatos en butirato [14]. Quizás el mismo mecanismo es responsable de la eficacia observada de las bacterias del ácido láctico en el SII.

Estreñimiento funcional

La composición de la flora bacteriana está determinada por dos clases principales de bacterias: Firmicutes (un filo de bacterias Gram-positivas comunes que comprende, entre otros, *Clostridium*, bacterias lácticas y bacterias productoras de ácido butírico) y Bacteroidetes (barras Gram-negativas clasificadas como obligatorias). anaerobios), que constituyen el 90-99% del microbioma total; Firmicutes es el filo dominante (50–80% del microbioma) [15].

Un estudio realizado en un grupo de 161 individuos de 65 a 96 años mostró que su composición de microbiota en heces (evaluada por métodos de biología molecular), en comparación con la determinada en nueve voluntarios jóvenes (28 a 46 años), se desplazó significativamente hacia Bacteroidetes [16]

La investigación básica en un modelo animal demostró que el ácido butírico aumentó la efectividad de la peristalsis al mejorar la contractilidad del músculo liso del colon y regular la neurotransmisión, particularmente en casos de peristalsis alterada que acompaña al estreñimiento funcional en los ancianos [17].

Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo realizado en un grupo de 11 voluntarios sanos incluyó la

autoadministración de enemas por parte de los sujetos del estudio de acuerdo con el siguiente régimen: enema con 100 mmol / l de ácido butírico en la semana 1; 50 mmol / l de ácido butírico en la semana 2; y placebo (solución salina) en la semana 3 del estudio. Al comienzo y al final de cada período de prueba, se realizó una medición del barostato rectal para determinar la gravedad del dolor, la incomodidad y la necesidad de evacuar gases o heces. El ácido butírico administrado a 50 mmol / l resultó en una disminución en la puntuación del dolor en un 23.9%, a 100 mmol / l - en un 42.1%; y una disminución en el puntaje de incomodidad en 44.2% y 69.0%, respectivamente, a una presión de 4 mm Hg. Los autores concluyeron que la administración rectal de ácido butírico condujo a una disminución dependiente de la dosis en la sensibilidad visceral, que desempeña un papel clave en los trastornos de la motilidad intestinal (incluido el estreñimiento funcional), el dolor abdominal o las molestias [18].

También se ha enfatizado un efecto beneficioso del ácido butírico como componente de un mecanismo multifacético que modula la función gastrointestinal en pacientes con estoma y estreñimiento coexistente. La suplementación con ácido butírico combinada con el uso de probióticos debe adoptarse como una de las estrategias terapéuticas básicas en este grupo de pacientes, antes del tratamiento con laxantes [19].

El butirato de sodio también se ha introducido en el algoritmo de tratamiento dietético en pacientes con estoma [20].

Diarrea

El butirato de sodio también puede prevenir la diarrea a través de una mayor absorción pasiva de agua en el colon y sus efectos sobre la microflora intestinal [21].

El butirato es fácil de administrar y contrarresta la deshidratación aguda; puede usarse en el tratamiento a largo plazo y la prevención de la diarrea del viajero que afecta a personas que se mudan de países con estándares higiénicos más altos a destinos con un estado higiénico más bajo. Aunque las sustancias antibacterianas traen beneficios terapéuticos rápidos y tangibles en el tratamiento de la diarrea del viajero, no hay posibilidad de prevenir la enfermedad. Además de las recomendaciones estándar, como la precaución adicional sobre la higiene y la comida, se recomienda a los viajeros que coman alimentos calientes, beban agua embotellada y que solo coman frutas y verduras con la piel intacta. Las recomendaciones farmacológicas incluyen rifaxamina, fluoroquinolona y bacterias *Lactobacillus*. Krokowicz y col. [22] intentó demostrar la actividad preventiva de una mezcla de ácidos orgánicos en una matriz lipídica (250 mg de butirato de sodio; 100 mg de ácido fumárico; 60 mg de ácido cítrico; 50 mg de ácido sórbico; 40 mg de málico ácido) en la diarrea del viajero. Un total de 42 pacientes completaron el estudio, incluidos 20 en el grupo de placebo y 22 personas que tomaron la mezcla de ácido 3 días antes del viaje. La incidencia de diarrea del viajero fue del 4,5% en el grupo de tra

tamiento y del 40% en el grupo de placebo. Además, se observó una mejora estadísticamente significativa en el grupo de estudio en términos de reducción en el número de deposiciones al día y alivio de los síntomas gástricos (dolor abdominal, náuseas). Se observan efectos beneficiosos similares después de usar una mezcla de butirato de sodio y dióxido de silicio (A300) [23].

La diarrea persistente y difícil de tratar es uno de los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento del cáncer [24]. Karakulska-

Prystupiak [25] describió el caso de un paciente con diarrea que se desarrolló durante el período de mielosupresión en la quimioterapia administrada para el linfoma anaplásico. El diagnóstico diferencial incluyó la recurrencia de la enfermedad primaria y la infección del tracto gastrointestinal. Las pruebas microbiológicas posteriores excluyeron la diarrea bacteriana y fúngica y la infección por citomegalovirus. La diarrea causó una pérdida de peso considerable: 12 kg durante 2 meses. Se inició la suplementación dietética con ácido butírico a 300 mg diarios. Después de solo unos días, el paciente informó un alivio sustancial de los síntomas y la eliminación de la diarrea. Además, el paciente informó un apetito elevado y una mayor frecuencia de comidas. Durante sucesivos exámenes de seguimiento, se encontró que el paciente volvía gradualmente a su peso corporal normal.

Enfermedades inflamatorias intestinales no específicas

El ácido butírico muestra un efecto protector en la respuesta inflamatoria secundaria a enfermedades inflamatorias del intestino. Investigaciones recientes indican que la estimulación crónica por interferón γ (IFN- γ) juega un papel importante en la formación de cáncer de colon asociado con la inflamación, y el desarrollo de colitis ulcerosa está relacionado con el gen que codifica IFN- γ . Un estudio *in vitro* realizado en células epiteliales intestinales humanas muestreadas del colon de pacientes con colitis ulcerosa mostró una mayor infiltración con células T no especificadas en el mecanismo de activación del transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1). También se demostró que el ácido butírico inhibe eficazmente la activación de STAT1 al reducir la producción de IFN- γ , lo que resulta en la apoptosis de las células T de tipo no

especificado y la supresión de la inflamación [26].

Los métodos biológicos moleculares ofrecen la posibilidad de identificar gradualmente la relación entre el microbioma, la dieta, la respuesta inmune y, en consecuencia, el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales. La experiencia muestra que la dieta rica en grasas puede inducir inflamación intestinal. En un estudio, se evaluó la composición de la microbiota en biopsias intestinales y muestras de heces utilizando métodos de secuenciación genética en un grupo de 231 sujetos. Uno de los hallazgos fue una disminución en la cantidad de bacterias Anaerostipes que pertenecen a Firmicutes en pacientes con EII que son fumadores activos o tienen antecedentes de tabaquismo. De manera similar a *Megasphaera elsdenii* discutido anteriormente, Anaerostipes son bacterias responsables de la conversión de lactato en butirato. Además, el estudio reveló que los pacientes con EII tenían una cantidad reducida de bacterias *Roseburia* y *Phascolarctobacterium* que producen ácidos butírico y propiónico en el colon [27]. La capacidad descrita de algunas bacterias para convertir lactatos en ácido butírico también puede ser inducida efectivamente por la mezcla disponible comercialmente de ocho bacterias probióticas productoras de ácido láctico - VSL # 3 (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* y *Streptococcus salivarius*). Los estudios en humanos que usaron VSL # 3 por vía oral mostraron la preparación para reducir los síntomas clínicos y la gravedad del proceso inflamatorio en pacientes con pouchitis (después de una pancolectomía debido a colitis ulcerosa) [28], y colitis ulcerosa leve y moderada [29].

También se demostró un efecto beneficioso del butirato de sodio en pacientes post-proctocolectomía en una investigación realizada por los autores de la presente publicación. En un grupo de pacientes con pouchitis, se encontró que el butirato de sodio es un elemento beneficioso de la terapia combinada, acelerando la remisión de los síntomas, principalmente diarrea y dolor. Sin embargo, el principal efecto relacionado con el butirato de sodio fue una reducción en la incidencia y gravedad de la inflamación en pacientes que toman butirato de sodio microencapsulado a 2×200 mg [30].

Una alta concentración de bacterias recubiertas de IgA desempeña un papel en la inducción de enfermedades inflamatorias del intestino, principalmente la enfermedad de Crohn. Un grupo de investigadores [31] evaluó el efecto del butirato de sodio en la composición de la microbiota en ratones IL-10 - / - propensos a la EII. A las 8 semanas de edad, los ratones se dividieron en tres grupos (cuatro por grupo): normal (C57BL / 6 - control negativo), IL-10 - / - (control positivo) e IL-10 - / - tratados con butirato de sodio administrado en agua potable (grupo de estudio). La gravedad de los síntomas de colitis y las concentraciones de citocinas proinflamatorias y ácidos grasos de cadena corta se evaluaron en la sección proximal del colon, mientras que el porcentaje de bacterias recubiertas de IgA y la composición de microbiota en muestras de heces se evaluaron mediante análisis de ARN ribosómico 16S 4 semanas después del inicio del tratamiento. El estudio encontró que el butirato de sodio redujo la gravedad de la colitis observada histológicamente y disminuyó el nivel de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e IL-6 en ratones IL-10 - / - tratados con butirato de sodio en comparación con el control positivo. A nivel de la composición de microbiota, se observó una reducción en las bacterias Bacteroidetes y

recubiertas con IgA, y un aumento en el grupo de Firmicutes, en ratones IL-10 - / - tratados con butirato de sodio. Los autores concluyeron que el butirato de sodio redujo el riesgo de colitis, posiblemente modificando la composición de la microbiota, es decir, enriqueciendo su biodiversidad y reduciendo la cantidad de bacterias colónicas recubiertas de IgA.

Efecto en la prevención y el tratamiento del cáncer

Un estudio de Zhang et al. [32] analizando las líneas celulares de cáncer colorrectal humano (HCT-116 y HT-29) tratadas con butirato de sodio en concentraciones que varían de 0.5 a 5 mM **encontraron que el butirato de sodio inhibió el crecimiento de las células cancerosas** estudiadas, estimuló la autofagia y la muerte celular inducida por apoptosis, revelando así un nuevo mecanismo posible subyacente a la actividad anticancerígena del ácido butírico.

Los estudios en ratones revelaron una reducción del 75% en el riesgo de cáncer de colon en animales alimentados con dietas ricas en fibra en un mecanismo con bacterias colónicas productoras de ácido butírico que actúan como intermediarios, en comparación con los ratones libres de bacterias. Se concluye que la presencia de bacterias productoras de ácido butírico es un requisito previo para que una dieta rica en fibra ejerza su efecto beneficioso, que se ha descrito ampliamente en la literatura [33].

Otro papel interesante del butirato de sodio fue descrito por Bueno-Carrasco et al. [34] Los autores encontraron que la administración oral de butirato de sodio apoya la eficacia anticancerígena de la terapia fotodinámica en las células de astrocitoma, muy probablemente en un mecanismo basado en la modulación de la

expresión génica y la diferenciación de las células cancerosas.

El efecto citotóxico sinérgico sobre las células cancerosas también se demostró en un estudio realizado por Encarnacao et al. [35] Los autores mostraron que el ácido butírico aumentó la sensibilidad de las células cancerosas resistentes al irinotecán, un medicamento de segunda línea utilizado en el tratamiento del cáncer de colon. El hallazgo puede poner una nueva perspectiva sobre la aplicación de irinotecán, que es considerada por los médicos que equilibran el beneficio con el riesgo en la elección de la terapia como un medicamento asociado con la incertidumbre y la variabilidad interindividual de la respuesta. **Las observaciones in vitro de líneas celulares de cáncer de colon realizadas durante un período de hasta 96 h mostraron una inhibición significativa de la proliferación de células cancerosas en el grupo donde las células se expusieron simultáneamente al irinotecán y al ácido butírico**, en comparación con el grupo donde solo se usó irinotecán.

El mismo grupo de investigadores realizó una evaluación in vitro del efecto del ácido butírico en la absorción del análogo de glucosa marcado con 18F (18F-FDG) y el aumento de la glucólisis en una línea celular de cáncer de colon [35, 36]. Los resultados muestran que la adición de ácido butírico reduce la absorción de 18F-FDG y puede afectar el efecto de Warburg que se correlaciona con la agresividad del tumor. Las mayores diferencias se observaron en las concentraciones de glucosa marcadas más bajas que, a su vez, reflejan con mayor precisión la situación clínica. Además, los resultados del estudio sugieren que el ácido butírico puede desempeñar un papel en las células cancerosas en una etapa avanzada de desarrollo.

Otras aplicaciones de ácido butírico

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado, los pacientes con diverticulosis clínicamente diagnosticada (n = 73) fueron asignados a los grupos de control y estudio. El grupo de estudio recibió butirato de sodio a 300 mg / día (2 × 150 mg) con un examen de seguimiento después de 12 meses. El estudio fue completado por 30 pacientes que recibieron butirato de sodio y 22 pacientes del grupo control que recibieron placebo. Los pacientes en el grupo de estudio declararon una disminución en la frecuencia de síntomas clínicos de diverticulosis y una reducción significativa en la sensación de malestar abdominal y dolor en comparación con el grupo placebo [37].

El butirato de sodio en forma de enemas (combinado en una mezcla con dióxido de silicio A-300) puede ser un método exitoso de tratamiento terapéutico en pacientes con proctitis por radiación. Se demostró que el butirato de sodio tiene la capacidad de reducir la inflamación, según lo confirmado por la evaluación clínica y endoscópica. Un aspecto clave relacionado con el butirato de sodio que parece ser de gran relevancia para esta forma de proctitis desafiante y resistente al tratamiento es un mecanismo de acción multifacético del butirato que previene la inflamación, estimula la proliferación y normaliza el perfil de moco secretado [38].

Conclusiones

El cuerpo de conocimiento sobre los roles y la importancia del ácido butírico se ha expandido constantemente, y los mecanismos por los cuales el ácido butírico afecta la relación entre el microbioma y el huésped se están dilucidando cada vez más. Actualmente se cree que los aspectos clínicos del uso del ácido butírico descrito anteriormente surgen del

efecto del compuesto sobre el sistema inmunitario local, los mecanismos que regulan el peristaltismo intestinal, la gravedad de los procesos inflamatorios y los mecanismos reguladores del eje intestino-cerebro [39]. El complejo mecanismo de acción del ácido butírico parece desempeñar un papel vital en el mantenimiento de la simbiosis y la homeostasis en el cuerpo humano.

El alcance del presente artículo se limita a las preparaciones orales de ácido butírico usadas en dosis que no proporcionan la posibilidad de que cantidades significativas de ácido butírico pasen a la circulación sistémica. En consecuencia, excluye los estudios centrados en el papel del ácido butírico en la reducción de la resistencia periférica a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2 [40] o en la prevención del aumento de peso corporal [41], que representan importantes desafíos futuros para las compañías farmacéuticas. Los próximos años seguramente traerán nuevos descubrimientos e informes fascinantes sobre otras áreas de actividad del ácido butírico y, por lo tanto, nuevas oportunidades terapéuticas asociadas con su uso.

References

1. Banasiewicz T, Borycka-Kiciak K, Dobrowolska-Zachwieja A i wsp. Kliniczne aspekty zastosowania kwasu masłowego w postępowaniu dietetycznym w chorobach jelit. *Prz Gastroenterol.* 2010;5:329–34. [[Google Scholar](#)]
2. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504:446–50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Margone T, Jirillo E. The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immun Ageing.* 2013;10:31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Louis P, O’Byrne CP. Life in the gut: microbial responses to stress in the gastrointestinal tract. *Sci Prog.* 2010;93:7–36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 2015;5:12693. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Tarnowski W, Borycka-Kiciak K, Kiciak A i wsp. Wyniki leczenia zespołu jelita nadwrażliwego z zastosowaniem kwasu masłowego – raport wstępny. *Gastroenterol Prakt.* 2011;1:43–8. [[Google Scholar](#)]
7. Banasiewicz T, Kaczmarek E. Wpływ chronionego maślanu sodu na częstość i nasilenie wybranych objawów klinicznych u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Prakt.* 2012;1:48–54. [[Google Scholar](#)]
8. Banasiewicz T, Krokowicz Ł, Stojcev Z, et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis.* 2012;15:204–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Garland EL, Gaylord SA, Palsson O, et al. Therapeutic mechanisms of a mindfulness-based treatment of IBS: effect of visceral sensitivity, catastrophizing, and affective processing of pain sensations. *J Behav Med.* 2011;35:591–602. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, et al. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats.

- Gastroenterology. 2010;138:1772–82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. de Giorgio R, Blandizzi C. Targeting enteric neuroplasticity: diet and bugs as new key factors. *Gastroenterology*. 2010;138:1663–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Scarpellini E, Lauritano EC, Lupascu A, et al. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2007;(Suppl 1):19–22. [[Google Scholar](#)]
13. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15163–76. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Tsukahara T, Koyama H, Okada M, Ushida K. Stimulation of butyrate production by gluconic acid in batch culture of pig cecal digesta and identification of butyrate-producing bacteria. *J Nutr*. 2002;132:2229–34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Biagi E, Candela M, Fairweather S, et al. Ageing of the human metaorganism: the microbial counterpart. *AGE*. 2012;34:247–67. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Claesson MJ, Cusack S, O’Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl. 1):4586–91. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Bajka BH, Clarke JM, Topping DL, et al. Butyrylated starch increases large bowel butyrate levels and lowers colonic smooth muscle contractility in rats. *Nut Res*. 2010;30:427–34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;9:952e76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Kuczynska B, Bobkiewicz A, Studniarek A, et al. Conservative measures for managing constipation in patients living with a colostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2017;44:160–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Krokowicz L, Bobkiewicz A, Borejsza-Wysocki M, et al. A prospective, descriptive study to assess the effectiveness of dietary and pharmacological strategies to manage constipation in patients with a stoma. *Ostomy Wound Manage*. 2015;61:14–22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Velázquez OC, Ledered HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. Production, absorption, metabolism and therapeutic implications. *Adv Exp Biol*. 1997;427:123–34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Krokowicz Ł, Kaczmarek BF, Krokowicz P, et al. Sodium butyrate and short chain fatty acids in prevention of travellers’ diarrhoea: a randomized prospective study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12:183–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Krokowicz Ł, Mackiewicz J, Wejman-Matela A, et al. Management of traveller’s diarrhoea with a combination of sodium butyrate, organic acids, and A-300 silicon dioxide. *Prz Gastroenterol*. 2014;9:285–90. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut*. 2012;61:179–92. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Karakulska-Prystupiuik E. Butyric acid in inhibition of diarrhoea in course of

- chemotherapy – case report. *Onkol Prakt Klin.* 2011;7:40–2. [[Google Scholar](#)]
26. Zimmerman MA, Singh N, Martin PM, et al. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302:G1405–15. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;13:R79. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124:1202–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1202–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Kuczyńska B, Paszkowski J, Krokowicz Ł i wsp. Chroniony maślan sodu w profilaktyce i leczeniu zapalenia błony śluzowej zbiornika jelitowego (pouchitis) X Jubileuszowe Sympozjum Polskiego Klubu Koloproktologii. 11–13 września 2014, Serock (prezentacja ustna) [[Google Scholar](#)]
31. Zhang T, Ding C, Zhao M, et al. Sodium butyrate reduces colitogenic immunoglobulin A-coated bacteria and modifies the composition of microbiota in IL-10 deficient mice. *Nutrients.* 2016;8:728. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Zhang J, Yi M, Zha L, et al. Sodium butyrate induces endoplasmic reticulum stress and autophagy in colorectal cells: implications for apoptosis. *PLoS One.* 2016;11:e0147218. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Donohoe DR, Holley D, Collins LB, et al. A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner. *Cancer Discov.* 2014;4:1387–97. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Bueno-Carrasco J, Castro-Leyva V, García-Gómez F, et al. Sodium butyrate increases the effect of the photodynamic therapy: a mechanism that involves modulation of gene expression and differentiation in astrocytoma cells. *Child's Nervous System.* 2012;28:p1723. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Encarnacao JC, Pires AS, Goncalves TJ, et al. Butyrate and irinotecan combination as a new therapeutic approach for colon cancer, EACR-23 Poster Sessions. *Eur J Cancer.* 2014;50(Suppl. 5):S23–242. [[Google Scholar](#)]
36. Encarnacao JC, Pires AS, Goncalves TJ, et al. Is 18F-FDG uptake in three different colon cancer cell lines affected by incubation with sodium butyrate? EACR-23 Poster Sessions. *Eur J Cancer.* 2014;50(Suppl. 5):S23–242. [[Google Scholar](#)]
37. Krokowicz L, Stojcev Z, Kaczmarek BF, et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decreases incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:387–93. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Stojcev Z, Krokowicz L, Krokowicz P, et al. Early treatment and prevention of the radiation proctitis-composite enemas containing sodium butyrate. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:1731–2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65:330–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Khan S, Jena GB. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: Study in juvenile diabetic

[Abstract](#)

rat. *Chemico-Biological Interactions*. 2014;213:1–76. (25 April 2014) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

41. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Jr, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012;7:e35240. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]