

Probióticos

Raul Lazarte, Antonio Morales.

Resumen

Esta revisión actualiza los conocimientos más recientes sobre los Probióticos, como hidratos de carbono, proteínas, fibras y otros sustratos de la flora intestinal y los Probióticos, microorganismos vivos que ejercen un efecto beneficioso en la salud al poblar el intestino. Estos últimos son objeto del estudio.

*Los más estudiados han sido a base de *Lactobacillus*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, y *Saccharomyces boulardii* (un hongo).*

*Se estima que los resultados mejor demostrados son: sobrevivencia en el intestino, adhesión a epitelio y colonización intestinal en el largo plazo, mejor tolerancia a yogurt, prevención y acortamiento de la diarrea postantibióticos (*Saccharomyces boulardii* y *Enterococcus faecium*), prevención de recurrencias de cuadros intestinales por *Clostridium difficile* (con *Saccharomyces boulardii*) y acortamiento de la diarrea*

*por Rotavirus (con leches fermentadas conteniendo *Lactobacillus rhamnosus GG*).*

Se mencionan otras posibles circunstancias de su utilidad, como trastornos funcionales, enfermedades intestinales inflamatorias y neoplásicas.

Summary

This is a review of recent communications on pre-biotics (carbohydrates, proteins, fiber and other substrates of intestinal microflora) and pro-biotics (different species of microorganism), that are the purpose of this revision.

*The most studied have been specially *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* and the fungus *Saccharomyces*.*

*It is apparent that the most clear effects have been: survival in the intestine, adherence to intestinal epithelium, prevention and shortening of duration of postantibiotic diarrhea caused by *Clostridium difficile* (with *Saccharomyces*), and also shortening of Rotavirus diarrhea. Other possible beneficial effects, in functional inflammatory or neoplastic intestinal conditions are also mentioned.*

Definiciones

Lilly y Stilwell describieron primeramente los probióticos (en oposición a antibióticos) como cualquier sustancia u organismo que contribuye al balance microbiológico intestinal⁽¹⁾. Actualmente se denominan prebióticos sustancias como hidratos de carbono, proteínas, fibras y otros que contribuyen como sustratos a la flora intestinal. En cambio, los probió-

Servicio de
Gastroenterología
Hospital Clínico
Universidad de Chile

ticos son microorganismos vivos que ejercen un efecto beneficioso al poblar el intestino. Al administrarlos combinando pre- y probióticos, el compuesto administrado se denomina simbiótico (ej, *Lactobacillus* y lactulosa).

Microflora intestinal

La flora bacteriana gástrica y de intestino delgado es comúnmente reducida, aumentando en la zona íleocecal y, especialmente en el colon. En este último, coexisten varios centenares de especies, en su mayoría anaerobios estrictos. Hay anaerobios no formadores de esporas, como los *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Eubacterium*, entre muchos otros. Entre los anaerobios formadores de esporas se incluyen especies de *Clostridium*.

El papel de la flora intestinal colónica es poco conocido. En patología humana se atribuye algún papel a la flora bacteriana en los cuadros de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Es beneficioso, en el primer caso, la desviación del contenido intestinal⁽²⁾ y perjudicial la reexposición de la mucosa a ese contenido⁽³⁾. No se conoce si se debe a particularidades de la flora o del huésped.

La flora bacteriana recupera energía de los hidratos de carbono y otros nutrientes que escapan a la digestión. Existen factores que no solamente promueven el crecimiento bacteriano, sino también la nutrición del epitelio colónico, por ejemplo ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato) y otros metabolitos (lactato, etanol, succinato). Además, la flora contribuye, junto al sistema inmune, a proteger de gérmenes patógenos, comunicándose recientemente la capacidad de inhibir la expresión, en las células epiteliales, de receptores de adhesión a bacterias⁽⁴⁾.

La flora contribuye a la mayor o menor permeabilidad al paso de antígenos y es factor estimulante de la migración y maduración de células inmunitarias, modulando la respuesta a nivel local y sistémico.

Probióticos: Mecanismos de acción

- El efecto benéfico de los probióticos (microorganismos vivos) se explica por varios mecanismos, estudiados más bien experimentalmente y con especies diferentes de microorganismos, lo que mantiene la duda sobre la posibilidad de generalizar. Ellos son:
- Capacidad de adhesión a enterocitos.
- No interferencia de la flora normal en esta adhesión⁽⁵⁾.
- Inducción de expresión de mucinas intestinales que inhiben la adhesión de patógenos (en cultivos celulares, *Lactobacillus plantarum* y *rhamnosus*)⁽⁴⁾.
- Inducción de citoquinas.
- Inducción de un pH ácido en intestino.
- Estímulo de actividad fagocitaria.
- Producción de IgA secretoria.
- *Saccharomyces boulardi* aumenta capacidad disacaridásica y la absorción de carbohidratos.
- Estímulo de liberación local de interferón (*Lactobacillus GG*).
- Aumento de actividad de linfocitos NK (*Lactobacillus casei*).
- Neutralización de nitrosaminas (cancerígenas).
- En alimentos (*Lactobacillus plantarum*): preservar nutrientes, vitaminas, antioxidantes.
- Eliminar tóxicos de alimentos.
- Producción de bacteriocinas (antibacterianas)⁽⁶⁾.
- Erradicar algunos patógenos.
- Disminuir patógenos intestinales⁽⁷⁾.
- No interferencia con el aporte de vitaminas al huésped⁽⁸⁾.
- No afectan el mucus gastrointestinal⁽⁹⁾.
- Proliferación epitelial intestinal (*Lactobacillus casei*, *Clostridium butyricum* en ratas)⁽¹⁰⁾.

Probióticos mas estudiados

Lactobacillus rhamnosusGG

Lactobacillus acidophilus

Lactobacillus plantarum

Bifidobacterium bifidum
Enterococcus faecium
Bifidobacterium longum
Streptococcus thermophilus
Saccharomyces boulardii

Probióticos y diarreas

Una revisión reciente ⁽¹¹⁾ confirma el acortamiento en la duración de la diarrea por Rotavirus al administrarse Lactobacillus GG. En la prevención de infección nosocomial por Rotavirus la administración de fórmulas con Bifidobacterium y Streptococcus thermophilus redujo la infección viral significativamente (7% vs 31% de controles) ⁽¹²⁾. El empleo de probióticos puede hacer más breve y atenuada la fase diarreica de una infección y prevenir recaídas ⁽¹³⁾. El hongo Saccharomyces boulardii, que no está presente normalmente en el intestino humano, antagoniza el efecto de la toxina A de Clostridium difficile. Se ha demostrado de gran utilidad en la prevención de recaídas de diarreas postantibióticos y especialmente en la causada por Clostridium. Un efecto beneficioso ha sido también descrito con Lactobacillus GG ⁽¹⁴⁾.

El Lactobacillus GG ha sido eficazmente empleado en diarrea de viajeros ⁽¹⁵⁾.

También se ha empleado con beneficio en pacientes adultos con VIH y diarrea, observándose en niños con VIH un efecto preventivo y mejoría de las condiciones nutritivas.

Probióticos y enfermedad inflamatoria intestinal.

Se ha estudiado especialmente el empleo de probióticos en pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento de mantención con salicílicos (5-ASA).

La Esch. Coli no patógena ha mostrado efecto comparable al de mesalamina en la remisión, con efecto favorable también en casos de "pouchitis" ^(16, 17). En pacientes en remisión, intolerantes o alérgicos a 5-ASA, un probiótico conteniendo Bifidobacterium, Lactobacillus y Streptococcus salivarius por varios meses ha demostrado la posibilidad de colonización

permanente y buen número de pacientes persisten en remisión (15/20 en un año) ⁽¹⁸⁾.

Probióticos y sistema inmune

El Lactobacillus GG aumenta el número de células productoras de Ig post administración de vacuna para Rotavirus ⁽¹⁹⁾ y la respuesta de inmunoglobulina A ⁽²⁰⁾. Otro estudio, en ratas, bajo administración de yogurt con varios microorganismos probióticos (incluyendo Lactobacillus acidophilus) demostró escaso efecto en linfocitos estudiados en placas de Peyer y bazo ⁽²¹⁾. En este aspecto se carece de mayor información.

Probióticos y Neoplasias de colon

Algunas bacterias pueden promover cáncer, mientras otras pueden proteger de esa enfermedad. La acidificación (por fermentación) inhibe la transformación de ácidos biliares primarios en secundarios, cancerígenos.

Estudios in vitro indican la capacidad de inhibir el crecimiento de cultivos de células tumorales humanas. En ratas, Lactobacillus acidophilus previene la formación de criptas aberrantes en el colon bajo efecto de cancerígenos ^(22, 23). En humanos se ha demostrado que la ingesta de probióticos induce menor excreción urinaria de compuestos tóxicos genéticos y aumento de los que inducen bases DNA oxidadas ⁽²³⁾. Sin embargo, los estudios en el seguimiento de adenomas de colon, considerados precursores de cáncer en humanos, no han sido exitosos.

Otras indicaciones sugeridas

Otras condiciones que pueden beneficiarse del empleo de probióticos son:

Vaginitis crónica (con Lactobacillus acidophilus por vía oral o vaginal) ^(24, 25).

Síndrome de colon irritable (con Lactobacillus plantarum, efecto favorable en estreñimiento y reducción de dolor ⁽²⁶⁾.

Intolerancia a lactosa ⁽²⁷⁾.

Reducción del colesterol (con cepas colonizando el intestino delgado y consumiendo nutrientes) ⁽²⁸⁾.

Alergia intestinal (Lactobacillus GG disminuye experimentalmente la traslocación de macro moléculas y aumenta la tolerancia a antígenos. Clínicamente alivia síntomas y disminuye la eliminación fecal de TNF- alfa) ⁽²⁹⁾.

En tratamientos antibióticos para Helicobacter pylori (Lactobacillus GG mejora la tolerancia y reduce efectos adversos ⁽³⁰⁾.

Mejoría en alteraciones de la barrera epitelial afectada por antiinflamatorios ⁽³¹⁾.

Probióticos: Efectos adversos

Lactobacilos y Bifidobacterios causan poca preocupación por ser componentes habituales de la flora intestinal. En numerosos estudios tienen un historial de excelente tolerancia, incluso en niños prematuros. No se ha demostrado transferencia de resistencia a vancomicina (cromosómica, no plasmídica) que es natural en Lactobacilo.

Cierta duda existe sobre el uso de Saccharomyces boulardii, con aparición de funguemia muy ocasional⁽³²⁾. El agente, sin embargo, ha sido empleado sin consecuencias adversas en numerosas condiciones clínicas, incluso en presencia de inmunodepresión ⁽³³⁾.

En síntesis

Se ha estimado que los resultados mejor demostrados son ⁽³⁴⁾:

- Los probióticos han demostrado sobrevivencia, adhesión a epitelio y colonización intestinal en largo plazo.
- En sujetos intolerantes a lactosa, mejor tolerancia a yogurt que a leche.
- Prevención y acortamiento de diarrea postantibióticos (Saccharomyces boulardii y Enterococcus faecium).
- Prevención de recurrencias de cuadros intestinales por Clostridium difficile (con Saccharomyces boulardii), y
- Acortamiento de diarrea por Rotavirus (con leches fermentadas conteniendo Lactobacillus rhamnosus GG).

Referencias

1. Lilly D, Stilwel R.
Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. Science 1965; 213-33
2. Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R.
Effects of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. Lancet 1991; 338: 771-74
3. D'Haens GR, Gelboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P.
Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. Gastroenterology 1998; 114: 62-267
4. Ouwehand AC, Niemi P, Salminen SJ.
The normal fecal microflora does not affect the adhesion of probiotic bacteria in vitro FEMS Microbiol Lett 1999;177: 35-38
5. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA.
Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression Am J Physiol 1999; 276: G941-950
6. Oh S, Kim SH, Worobo RW.
Characterization and purification of a bacteriocin produced by a potential probiotic culture, Lactobacillus acidophilus 30SC. J Dairy Sci 2000; 83: 2747-52.
7. Bengmark S.
Colonic food: pre- and probiotics Am J Gastroenterol 2000; 95: S5-S7.
8. Elmadfa I, Heinzle C, Majchrzak D, Foissy H.
Influence of a probiotic yoghurt on the status of vitamins B1, B2 and B6 in the healthy adult human. Ann Nutr Metab 2001; 45: 13-18.
9. Zhou JS, Gopal PK, Gill HS.
Potential probiotic lactic acid bacteria Lactobacillus rhamnosus (HN001), Lactobacillus acidophilus (HN017) and Bifidobacterium lactis (HN019) do not degrade gastric mucin in vitro Int J Food Microbiol 2001; 63: 81-90.
10. Ichikawa H, Kuroiwa T, Ingaki A, Shineha R, Nishira T, Satomi S, Sakata T.
Probiotic bacteria stimulate epithelial cell proliferation in rat Dig Dis Sci 1999; 44: 2119-23.

11. **de Roos NM, Kattan MB.**
Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism and carcinogenesis: A review of papers published between 1988 and 1998, Am J Clin Nutr 2000; 71: 405-11
12. **Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al.**
Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of Rotavirus Lancet 1994; 344: 1046-49.
13. **Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, et al.**
Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum Gastroenterology 1993; 104: 1108-1115
14. **Gorbach SL, Chang TW, Goldin B.**
Successful treatment of relapsing Clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG Lancet 1987; 2: 1519 (letter)
15. **Scarpignato C, Rampal P.**
Prevention and treatment of traveler's diarrhea: a clinical pharmacological approach Chemotherapy 1995; 42: 48-81.
16. **Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Mattenzi D, Rossi M, Peruzzo S, et al.**
Maintenance treatment of chronic pouchitis: a randomised placebo controlled, double-blind trial with a new probiotic preparation. Gastroenterology 1998; 114: A985
17. **Renbacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR.**
Non pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. Lancet 1999; 354: 635-639.
18. **Venturini A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al.**
Impact on the composition of the fecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1103-08
19. **Isolauri E, Joesuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T.**
Improved immunogenicity of oral D_xRRV reassortant Rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. Vaccine 1995; 13: 310-12
20. **Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T.**
Lactic acid bacteria in the treatment of acute Rotavirus gastroenteritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 20: 333-39.
21. **Pestka JJ, Ha CL, Warner RW, Lee JH, Ustunol Z.**
Effects of ingestion of yogurts containing Bifidobacterium and Lactobacillus acidophilus on spleen and Peyer's patch lymphocyte populations in the mouse. J Food Prot 2001; 64: 392-95.
22. **Rao CV, Sanders ME, Indranie C, Simi B, Reddy BS.**
Prevention of colonic preneoplastic lesions by the probiotic Lactobacillus acidophilus NCFMTM in F344 rats Int J Oncol 1999; 5: 939-44
23. **Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL.**
Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. Am J Clin Nutr 2001; 73: S451-S455.
24. **Hilton E, Isenberg HD Alperstein P, France K, Borenstein MT.**
Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis Ann Int Med 1992; 116: 353-57
25. **Hilton E, Rindos P, Eisenberg HD.**
Lactobacillus GG vaginal suppositories and vaginitis J Clin Microbiol 1995; 33: 1433
26. **Young RJ, Vanderhoof JA.**
Successful probiotic therapy of chronic recurrent abdominal pain in children Gastroenterology 1997; 112: A856
27. **Marteau P, Blouri B, Pochart P, Chastang C, Desjeux JF, Rambaud JC.**
Effect of the microbial lactase (EC 3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans Br J Nutr 1990; 64: 71-79
28. **Zacconi C, Botazzi B, Tebecchi A, Bosi E, Sarra PG, Tagliaferri L.**
Serum cholesterol levels in axenic mice colonized with Enterococcus faecium and Lactobacillus acidophilus. Microbiologica 1992; 15: 413-17
29. **Majamaa H, Isolauri E.**
Probiotics: a novel approach in the management of food allergy J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 179-85
30. **Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, et al.**
The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 163-69

31. *Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S.*
Effect of Lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indomethacin in humans. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 11-17.
32. *Pletinex M, Legein J, Vandeplass Y.*
Fungicemia with Saccharomyces boulardii in a 1 year old girl with protracted diarrhea J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21: 113-15
33. *MacFarland L, Bernasconi P.*
Saccharomyces boulardii: a review of an innovative therapeutic agent Microbiol Ecol Health Dis 1993; 6: 157-71
34. *Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J.*
Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. Am J Clin Nutr 2001; 73: S430-S436.