

# Nutrición hoy



Boletín trimestral

Órgano del Fondo Nestlé para la Nutrición de la Fundación Mexicana para Salud

Nutrición Hoy / Volumen 8 / Número 4 / octubre - diciembre 2012

# Probióticos



## Marco teórico

La microbiota intestinal  
y las enfermedades metabólicas

3

Los probióticos  
en la vida diaria

8

Evidencia en el uso  
de probióticos en  
Gastroenterología

12



## Presentación

En México vivimos una transición epidemiológica relacionada estrechamente con la demográfica: observamos el envejecimiento de la población, mayor esperanza de vida, y el incremento en la mortalidad por enfermedades crónico-degenerativas, sin dejar de lado las enfermedades infecciosas en ciertos sectores de la población (por ejemplo los niños). Esto nos lleva a considerar los costos derivados de estas transiciones, siendo relevante el alto costo que genera el tratamiento médico de diversas patologías (que se incrementa cuando se requiere de hospitalización) y las consecuencias secundarias del consumo de medicamentos. Por ello, es importante dirigir nuestra atención hacia las herramientas que tenemos disponibles para la prevención de las mismas como son la generación de mensajes más claros y eficientes para la población general a fin de que tengan estilos de vida saludables, dentro de estos el consumo de alimentos funcionales que sean accesibles y con características agradables.

Los probióticos forman parte de esta categoría de alimentos y gracias al aumento en el interés por los mismos actualmente se cuenta con evidencia sobre sus efectos benéficos en el tratamiento de patologías del tracto digestivo; mientras se siguen explorando sus beneficios en enfermedades metabólicas, cardiovasculares, cáncer, alergias y otras. Se les considera como productos con mucho potencial gracias a que los alimentos que normalmente son vehículos de dichos probióticos (por ejemplo: el yogurt) han sido consumidos históricamente por la población; son bien aceptados y ya cuentan con una imagen “saludable”, lo cual facilitaría su recomendación con fines terapéuticos una vez que estos queden completamente establecidos.

Por lo anterior, dedicamos este boletín a los probióticos: la M. en C. Sofía Morán nos muestra el papel central que juega la microbiota en diferentes procesos biológicos, incluidos los procesos salud-enfermedad; presenta algunos estudios donde se observa la relación entre la microbiota y enfermedades metabólicas, así como el papel que podría jugar el consumo de probióticos dentro de las mismas.

Por otro lado, la L.N. Lidia Gil nos ofrece un panorama general de su uso en la industria de alimentos; dándonos a conocer cuáles son las bacterias más empleadas para la producción de alimentos, así como las consideraciones que deben tenerse para asegurar sus efectos benéficos y que son productos de buena calidad.

Y finalizamos con la colaboración de la Dra. Gretel Casillas que describe los beneficios basados en evidencia del uso de los probióticos para el tratamiento de enfermedades del tracto digestivo, donde se ha hecho una amplia investigación sobre su aplicación en casos de diarrea, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, pouchitis y encefalopatía hepática.

**Dr. Guillermo Meléndez.**  
**Coordinador Científico**  
**Fondo Nestlé para la Nutrición**  
**de la Fundación Mexicana para la Salud**

# La microbiota intestinal y las enfermedades metabólicas

**“Se conoce como disbiosis, al desequilibrio de la microbiota que resulta en el desarrollo de alguna enfermedad”**

## INTRODUCCIÓN

El intestino humano contiene una enorme y compleja población de microorganismos, conocida como la microbiota intestinal. Se estima que el intestino humano contiene por lo menos 10<sup>14</sup> bacterias y arqueas, que sobrepasan el número de células en el cuerpo. Actualmente es claro que estos microorganismos han co-evolucionado con el ser humano en una relación simbiótica, en donde las bacterias presentes en el intestino son entre otras cosas capaces de producir diferentes metabolitos que contribuyen a la salud del hospedero.

La microbiota es una interface entre el alimento y el cuerpo humano que está en contacto con la parte más extensa de células inmunes, además del segundo mayor reservorio de células neurales en el cuerpo; convirtiéndolo en un elemento clave en la señalización de los componentes alimentarios hacia el interior del organismo. Por otro lado, la microbiota intestinal ha sido asociada a la presencia de múltiples enfermedades tales como síndrome del colon irritable, cáncer de colon, alergias, autismo y obesidad entre otras <sup>(1)</sup>. Es claro que la microbiota juega un papel clave en la salud y en la enfermedad, de hecho algunos autores se han referido a ella como el “órgano perdido” o el “super organismo”.

Para poder entender el papel de la microbiota en el desarrollo de enfermedades, se ha dado una explosión de investigaciones que tratan por una lado de caracterizar la microbiota saludable, dilucidar los metabolitos producidos por la misma y por último, entender las interacciones entre estas poblaciones, sus metabolitos y el metabolismo del hospedero. Un entendimiento profundo de estas interacciones será entonces un prerrequisito para optimizar las estrategias terapéuticas con el objetivo de manipular la microbiota intestinal y combatir enfermedades o bien mejorar la salud del hospedero <sup>(2)</sup>. En el contexto de la creciente epidemia de obesidad tanto en México como a nivel mundial, la asociación entre la com-

posición de la microbiota intestinal y la presencia de obesidad es de gran interés. Aunque todavía hacen falta muchos estudios, el reconocimiento de esta simbiosis abre la posibilidad a nuevas intervenciones enfocadas a la modulación de esta microbiota para prevenir y tratar esta enfermedad.

## MICROBIOTA, EL SUPER ORGANISMO

En los últimos años, múltiples estudios han revelado una enorme diversidad de la microbiota intestinal entre individuos e incluso entre gemelos idénticos. A pesar de esto, Wu y colaboradores sugirieron que esta composición lejos de ser aleatoria, está fuertemente asociada con patrones alimentarios <sup>(3)</sup>. En este estudio, compararon la composición de la microbiota de diferentes poblaciones del mundo y concluyeron que la microbiota de la mayoría de la población mundial podría ser clasificada en tres grupos generados a partir de la abundancia de tres enterotipos de bacterias: *Bacterioides*, *Prevotella* y *Ruminococcus* <sup>(4)</sup>.

Interesantemente, la abundancia de estos géneros está relacionada con el tipo de dieta. Por un lado, la dominancia de *Bacterioides* está asociada con una dieta alta en grasas saturadas y proteína; mientras que la dominancia de *Prevotella* está asociada a una dieta alta en hidratos de carbono y baja en productos de origen animal, como carnes y lácteos. Finalmente el grupo *Ruminococcus* no mostró una influencia clara. La composición y actividad de la microbiota intestinal se desarrolla paralelamente al hospedero. A pesar de considerarse relativamente estable a lo largo de la vida, desde el nacimiento del individuo está sujeta a complejas interacciones con el genoma del mismo, la alimentación y el estilo de vida <sup>(2)</sup>. Hasta el momento se cree que la microbiota intestinal está determinada por la vía de nacimiento: parto vaginal o cesárea; en donde la microbiota vaginal o de la piel materna respectivamente, se implantarán en el intestino del individuo.

Adicionalmente, se ha observado una fuerte influencia por el tipo de alimentación (leche materna o fórmula) así como por el tipo de alimentos introducidos en los primeros años de vida. En la adultez la microbiota tiende a ser bastante estable; sin embargo, a partir de los 60 años el envejecimiento impacta de manera importante en su composición <sup>(1)</sup>.

Es importante resaltar que existe una relación estrecha con el sistema inmune, ya que desde el nacimiento el sistema inmune modula a la microbiota intestinal; recíprocamente, la microbiota modula el desarrollo y las funciones del sistema inmune del ser humano. En las últimas décadas se ha observado en las poblaciones occidentales, un desequilibrio en las bacterias intestinales que resulta en el desarrollo de enfermedades; este proceso es conocido como “disbiosis”.

## MICROBIOTA Y PROCESOS METABÓLICOS

Como mencionamos anteriormente, las interacciones entre la microbiota intestinal y el hospedero comienzan desde

el nacimiento. El intercambio de información entre los microorganismos presentes en el intestino y el sistema inmune, influye profundamente en el desarrollo de ambos. Este intercambio se da a través de vías de señalización o interacciones químicas y se extiende más allá del sistema inmune; a órganos como el hígado, el músculo y el cerebro. Por otro lado, estas complejas interacciones forman los ejes metabólicos microbiota-hospedero.

Resulta relevante mencionar que dentro de estos ejes múltiples genomas bacterianos pueden a su vez modular reacciones metabólicas que resultan por así decirlo, en un nuevo metabolismo producto de la combinación entre los productos de la microbiota y el genoma del hospedero. Algunos ejemplos de estos productos son ácidos biliares, colina y ácidos grasos de cadena corta. Estos metabolitos han demostrado no sólo ser esenciales para la salud del huésped <sup>(2)</sup>, sino también contribuyen al fenotipo metabólico del individuo y por lo tanto modulan el riesgo de padecer ciertas enfermedades (Tabla 1).

Tabla 1. Metabolitos producidos por la microbiota intestinal y sus efectos biológicos\*.

METABOLITO	BACTERIA RELACIONADA	FUNCIONES BIOLÓGICAS POTENCIALES
Ácidos grasos de cadena corta: acetato, propionato, butirato, isobutirato, metil propionato, valerato, isovalerato, hexanoato.	Especies de <i>Firmicutes</i> como <i>Eubacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , y <i>Coprococcus</i> .	Inhiben el pH del colon y el crecimiento de patógenos, estimulan la absorción de agua y sodio, proveen energía para células colónicas epiteliales; están implicados en la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de colon.
Ácidos biliares	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Clostridium</i>	Facilitan la absorción de grasas dietarias y vitaminas liposolubles, mantienen la barrera intestinal, señalizan para regular: los triglicéridos, el colesterol, la glucosa y la homeostasis de energía.
Derivados de colina	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Modulan el metabolismo de lípidos, la homeostasis de glucosa y están involucrados en la EHNA, la obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular.
Vitaminas: vitamina K, B12, biotina, folatos, tiamina, riboflavina y piridoxina.	<i>Bifidobacterium</i>	Promueven fuentes complementarias de vitaminas, refuerzan el sistema inmune, y tienen efecto epigenéticos para regular la proliferación celular.
Lípidos: ácidos grasos conjugados, LPS, peptidoglicanos, colesterol, acilgliceroles, triglicéridos, esfingomielina, fosfatidil colina.	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Clostridium</i>	Efecto sobre la permeabilidad intestinal, activan eje intestino-cerebro-hígado para regular la glucosa. Los LPS inducen inflamación sistémica crónica, los ácidos grasos conjugados mejoran la hiperinsulinemia, el sistema inmune y modulan los perfiles de lipoproteínas.
Fenoles, benzoilo, derivados fenólicos.	<i>Clostridium difficile</i> , <i>F. prausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Lactobacillus</i>	Detoxifican xenobióticos, el ácido hipúrico en orina puede ser un marcador de hipertensión en sujetos obesos. Los niveles en orina de 4-cresol, fenilacetato y 4-hydroxyfenilacetato están elevados en cáncer de colon, mientras que los de 4-cresil sulfato están elevados en niños con autismo severo.

\*Adaptado de la referencia 2. EHNA: esteatosis hepática no alcohólica. LPS: lipopolisacáridos.

## MICROBIOTA, OBESIDAD Y ENFERMEDADES METABÓLICAS

La prevalencia de obesidad y anomalías metabólicas derivadas de la misma, ha crecido sustancialmente a nivel mundial en las últimas décadas. El desarrollo de obesidad y el síndrome metabólico es un proceso complejo que involucra factores genéticos, ambientales y está asociado con vías que conectan al metabolismo con el sistema inmune. Estudios recientes, han generado una nueva perspectiva que sugiere que la microbiota intestinal está asociada con el desarrollo de obesidad y las enfermedades relacionadas.

Específicamente los estudios realizados por Ley y colaboradores en el 2006, descubrieron que la microbiota de sujetos obesos era diferente a la de sujetos delgados. Paralelamente en un modelo genético de obesidad ratones *ob/ob*, se encontró que la microbiota intestinal tenía una mayor proporción de *Firmicutes* vs *Bacteroidetes* en comparación con los ratones delgados <sup>(5)</sup>. De esta manera, se empezó a hablar de la “microbiota obesa” y la “microbiota saludable”. Evidencias adicionales se encontraron en estudios en donde la administración de una dieta alta en grasa fue capaz de modificar la composición de la microbiota, incrementando de manera similar a lo observado en ratones *ob/ob*, la proporción de *Firmicutes* y disminuyendo la cantidad de *Bacteroidetes*. Gordon y colaboradores por su parte, demostraron que la microbiota intestinal en ratones puede inducir enfermedades metabólicas independientemente de la carga genética. En este experimento, el trasplante de microbiota de ratones obesos a ratones delgados indujo una ganancia de peso considerable, reforzando aún más el papel de la microbiota en la epidemia de obesidad <sup>(6)</sup>.

Hasta el momento, una de las explicaciones propuestas para las diferencias observadas en la microbiota entre animales o sujetos obesos y delgados radica en la capacidad de extracción de energía de la dieta. La microbiota es capaz de degradar los polisacáridos presentes en la dieta, que no son digeribles por el intestino humano y esta degradación da como resultado la producción de ácidos grasos de cadena corta y monosacáridos que pueden, por un lado ser absorbidos por el intestino como fuente de energía y por el otro estimular la síntesis de ácidos grasos en el hígado.

Otro de los mecanismos propuestos nace de estudios con ratones criados libres de microbiota, los cuales aparente-

mente oxidan más ácidos grasos. Bäckhed y colaboradores propusieron que la microbiota modula a la enzima y sensor energético AMPK (por sus siglas en inglés AMP-activated protein kinase). Dado que la activación de AMPK resulta en mayor oxidación de ácidos grasos en el músculo, la inhibición de esta enzima por la presencia de la microbiota intestinal puede disminuir el gasto energético y por lo tanto contribuir al desarrollo de obesidad <sup>(6)</sup>.

Adicional a estos mecanismos, se ha propuesto que la microbiota es capaz de inhibir al factor intestinal Fiaf (por sus siglas en inglés Fasting-Induced Adipose Factor), cuya función es suprimir a la lipasa de lipoproteínas (LPL) que en el tejido adiposo promueve la captura de ácidos grasos. Por lo tanto la inhibición de este factor Fiaf por la microbiota, resultará en un aumento en la captura de ácidos grasos por el tejido adiposo contribuyendo así al aumento en adiposidad <sup>(7)</sup>.

A pesar de que los estudios anteriores explican el desarrollo de mayor adiposidad inducido por la microflora, no explican la metainflamación (inflamación crónica de bajo grado) que comúnmente acompaña a la obesidad y que se ha asociado con el desarrollo de anomalías metabólicas. El grupo de Cani para tratar de explicar este fenómeno, propone como componente responsable a los lipopolisacáridos (LPS). Esta molécula es un componente de las bacterias gram negativas que es capaz de activar respuesta inflamatoria en el sistema inmune, a través de la interacción con el complejo CD14 y el receptor TLR4 (por sus siglas en inglés toll like receptor 4), encontrado en la superficie de las células inmunes. Aunque en situaciones normales esta molécula no debería entrar al torrente sanguíneo, se ha observado que en dietas altas en grasa los niveles de LPS en sangre aumentan.

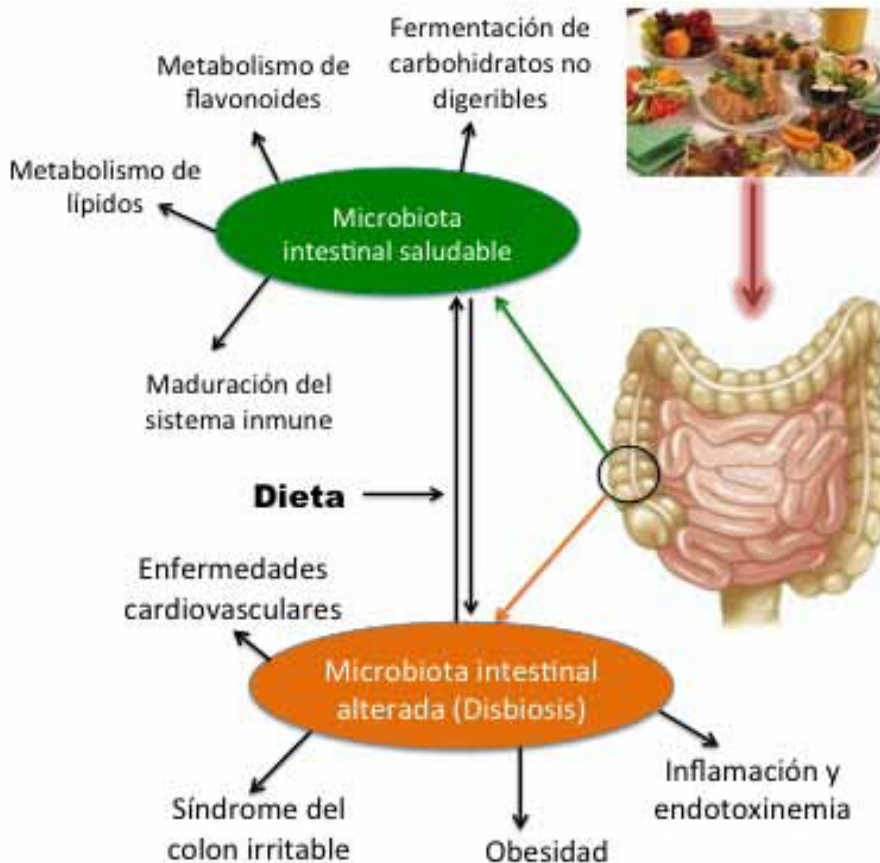
Este fenómeno se ha propuesto como resultado de que las dietas altas en grasa pueden estimular el transporte de esta molécula desde el lumen intestinal hasta la circulación, ya sea por una disrupción del epitelio intestinal o bien, a través de la formación de quilomicrones. Adicionalmente, se ha observado que las dietas altas en grasa incrementan la proporción de bacterias gram negativas, favoreciendo la presencia y absorción de LPS. Dado que los niveles de LPS en sangre son mucho menores que los valores encontrados en choque séptico, Cani y colaboradores denominaron a este proceso “endotoxemia metabólica”.

En una serie de estudios en roedores, este grupo demostró que los LPS podían inducir no solo inflamación; si no consecuentemente también podían contribuir a la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y a la evolución de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Adicionalmente, explicaron que el aumento en los LPS también era resultado de la disbiosis en la microbiota intestinal, en donde principalmente se encontró una disminución en la proporción de *Bifidobacterium spp.* (5). A pesar de que los estudios anteriores se han realizado principalmente en modelos animales, otros estudios en humanos han encontrado resultados similares reforzando la validez de esta hipótesis.

Es importante mencionar, que los ácidos grasos de cadena corta, producidos por la microbiota intestinal a partir de la fermentación de polisacáridos no digeribles además de contribuir como fuente de energía, también son moléculas que activan vías de señalización a través de la interacción con receptores acoplados a proteínas G (GPR). El propionato y acetato a través de la activación de los GPR, que a su vez estimula la secreción de PYY (péptido YY) de las células enteroendocrinas; han demostrado acelerar el tránsito intestinal, disminuyendo así la extracción de energía de la dieta.

Adicionalmente la activación del GPR43 en el intestino por algunos de estos ácidos grasos, ha mostrado tener efectos antiinflamatorios en modelos de colitis y asma (8). Específicamente el n-butilato en modelos animales ha demostrado regular la función y migración de los neutrófilos, inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias, estimular la secreción de GLP-1 (por sus siglas en inglés Glucagon-like Peptide-1) de las células enteroendocrinas y mejorar la barrera intestinal. Este último efecto es de especial interés pues la disrupción de esta barrera puede contribuir a la entrada de LPS a la circulación y promover la endotoxemia metabólica.

En los últimos años, los estudios de metabolómica han jugado un papel muy importante para poder entender el papel de la microbiota en el desarrollo de enfermedades metabólicas. Un estudio reciente realizado por Wang y colaboradores, encontró una asociación significativa entre un derivado de la colina: el TMAO (por sus siglas en inglés, trimethylamine-N-oxide) y la incidencia de infarto; interesantemente este compuesto se sintetiza a partir de la colina por la microbiota intestinal (9). Aunque esta molécula se encuentra en muchos alimentos es abundante en los alimentos altos en grasa, por lo que parecería que una dieta alta en grasa aunada a la presencia de la bacteria responsable podría resultar en un incremento en el riesgo de sufrir un infarto.



**Figura 1. Interacción entre la dieta y la microbiota intestinal.**

La microbiota produce múltiples metabolitos a partir de la dieta que influirán en el metabolismo del individuo, la disbiosis puede alterar este metabolismo y llevar al desarrollo de diferentes enfermedades. Así mismo la dieta es una herramienta potencial para la modulación de la microbiota.

## PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

El tratamiento de ciertas enfermedades a través de la restauración de la microbiota saludable por medio de trasplantes fecales de individuos sanos, nos ha mostrado evidencia del potencial de la microbiota como medio para tratar múltiples enfermedades. En esta línea la investigación los estudios entorno al uso de prebióticos y probióticos, ingredientes que modulan la microbiota intestinal, ha crecido sustancialmente en los últimos años.

Los prebióticos son hidratos de carbono no digeribles en el intestino delgado (oligofruktosa, inulina, lactulosa, etc), que son selectivamente fermentados por la microbiota intestinal y que confieren un beneficio al huésped a través de la modulación de microbiota. Los probióticos son bacterias vivas que cuando se administran oralmente son capaces de implantarse en colon e inducir un beneficio al mismo <sup>(5)</sup>. Denominándose simbióticos a la administración de ambos (probióticos y prebióticos).

Diversas intervenciones dietarias tanto en animales como en humanos han demostrado que los prebióticos son capaces de modular la microbiota intestinal y de esta manera mejorar los parámetros asociados a inflamación y EHNA entre otras. (5, 10). En esta línea Cani y colaboradores proponen que tan sólo el consumo de 5-20 g/d de inulina, puede lograr el efecto deseado <sup>(5)</sup>. Por otro lado, en diversos estudios el uso de probióticos ha tenido resultados similares; aunque en estos estudios no necesariamente se modifica la microbiota intestinal si no el tipo de metabolitos producidos por la misma. Aunque aún se requieren más estudios especialmente en humanos, las investigaciones anteriores muestran que las intervenciones dietarias son una potente herramienta para mejorar la disbiosis asociada con enfermedades metabólicas.

## PERSPECTIVAS

Las interacciones mencionadas a lo largo del artículo, son solo algunos ejemplos de cómo la microbiota y su metabolismo pueden impactar la salud del individuo. Es claro que además de la dieta, existen múltiples factores a lo largo de la vida que son capaces de modular la microbiota intestinal y a través de esta, impactar profundamente procesos metabólicos. Cada vez más, surge mayor evidencia de que las enfermedades metabólicas están asociadas a desbalances en la microbiota intestinal.

En resumen (figura 1), es claro que la microbiota es esencial para la salud; sin embargo, la composición y características funcionales de la microbiota saludable todavía no se conocen del todo. De esta manera, es posible que en un futuro cercano las investigaciones en este aspecto, proveerán un objetivo claro al cual dirigir la intervenciones dietarias, con el objeto de prevenir y tratar las enfermedades asociadas a la disbiosis.

## Referencias

1. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148 (6): 1258-70.
2. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336 (6086): 1262-7.
3. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334 (6052): 105-8.
4. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473 (7346): 174-80.
5. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15 (13): 1546-58.
6. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (3): 979-84.
7. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101 (44): 15718-23.
8. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2126-32.
9. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472 (7341): 57-63.
10. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Urbe C, Spencer JP. Probiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93 (1): 62-72.

**M en C. Sofía Morán Ramos**  
**Fisiología de la Nutrición. INCMNSZ**

# Probióticos en la vida diaria

Aunque mucha gente puede estar familiarizada con el término, es importante recordar cómo se define un probiótico. Los probióticos se definen como cultivos de una o más especies de microorganismos vivos que, al ser consumidos o administrados en una persona en cantidades adecuadas, tienen efectos benéficos en su salud y bienestar al modificar su microflora. Son considerados ingredientes de los llamados alimentos funcionales, dentro de los cuales también se encuentran los prebióticos, vitaminas, minerales, péptidos, proteínas, y algunos oligosacáridos, entre otros.

Las primeras menciones respecto a los beneficios de los “microorganismos benéficos” encontrados en los alimentos fueron hechas en 1907, pero fue a partir de los años 80 que estos ingredientes cobraron especial relevancia

principalmente en Japón. Lo anterior, como parte de una serie de esfuerzos por mejorar la salud de la población; y es partir de entonces que se ha buscado darles un estatus legal, así como un sostén científico que avale sus beneficios para los individuos que los consumen.<sup>(1)</sup>

Los microorganismos que generalmente se emplean son cadenas de bacterias gram positivas (Tabla 1), pertenecientes a las especies *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* <sup>(2)</sup> aunque también se han empleado otras especies como *Streptococcus*, *Bacillus* y *Enterococcus*; todavía hay dudas respecto a la seguridad de su uso por las especies patógenas que pueden presentarse en cada género.<sup>(3)</sup>

Tabla 1. Microorganismos considerados probióticos (Adaptado de la referencia <sup>(4)</sup>)

Especies <i>Lactobacillus</i>	Especies <i>Bifidobacterium</i>	Otras bacterias ácido lácticas	Bacterias no ácido lácticas
<i>L. acidophilus</i> <i>L. amylovorus</i> <i>L. casei</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. delbrueckii</i> <i>subsp. bulgaricus</i> <i>L. gallinarum</i> <sup>2</sup> <i>L. gasserii</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i>	<i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <sup>5</sup> <i>B. longum</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>2</sup> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Leuconostoc mesenteroides</i> <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>Sporolactobacillus inulinus</i> <sup>2</sup> <i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Bacillus cereus var. toyoi</i> <sup>2,3</sup> <i>Escherichia coli strain nissle</i> <i>Propionibacterium freudenreichii</i> <sup>2,3</sup> <i>Saccharo myces cerevisiae</i> <sup>3</sup> <i>Saccharo myces boulardii</i> <sup>3</sup>

<sup>2</sup> Empleadas principalmente en animales.

<sup>3</sup> Empleadas principalmente en preparaciones farmacéuticas.

<sup>4</sup> Se conoce poco de sus propiedades como probiótico o el microorganismo no es probiótico.

<sup>5</sup> Probable sinónimo con *B. animalis*



## Beneficios de su consumo

Un grupo de expertos destaca el hecho de que los efectos que ejercen los probióticos parecen ser más bien transitorios mientras el producto que los contiene es consumido; pero, entre los beneficios conocidos hasta el momento están los siguientes:

- Disminuyen el número de infecciones en el tracto respiratorio superior.<sup>(5)</sup>
- Atenúan la intolerancia a la lactosa.
- Tratamiento de diarrea.
- Estimulan la respuesta inmunológica.
- Prevención de malestares relacionados con síndrome de colon irritable.
- Se han sugerido los siguientes beneficios, pero se requieren más estudios al respecto:
  - Tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori*.
  - Prevención o retraso en el inicio de ciertos tipos de cáncer.
  - Inmunomodulación en caso de alergias.
  - Tratamiento de alteraciones en el tracto urogenital.
  - Tratamiento de vaginosis por bacterias o levaduras.

## Consideraciones sobre los beneficios de los probióticos

Para que un producto con probióticos ejerza algún efecto benéfico sobre la salud, es importante que una cantidad suficiente de microorganismos sea viable al momento de llegar al intestino (diariamente entre  $10^9$  y  $10^{10}$  microorganismos<sup>(6)</sup>); esto implica, sobrevivir el tránsito a través del tracto digestivo superior y proliferar en el intestino. Para asegurar lo anterior, la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura)/OMS (Organización Mundial de la Salud) han fijado algunos criterios a fin de garantizar la calidad de dichos productos los cuales se enlistan a continuación<sup>(7)</sup>:

### Identificación del género, especie y cepa

Se hacen determinaciones fenotípicas y genotípicas de cada cepa, ya que los efectos específicos son muy particulares de cada una de ellas, no todas las cepas pertenecientes a un género de microorganismos generará el mismo beneficio. Además debe identificarse que dicha cepa esté oficialmente aceptada como un ingrediente generalmente reconocido como seguro (GRAS, por sus siglas en inglés Generally Recognized As Safe).

### Pruebas *in vitro*

Estas garantizan la resistencia de la cepa al jugo gástrico (ácido clorhídrico/enzimas) y las sales biliares (principales barreras que afectan la supervivencia de los microorganismos, y por ende afectarán el efecto que tendrá en el consumidor); permiten evaluar su adherencia al mucus y las células epiteliales (propiedades que deben poseer para ejercer efectos inmunomoduladores) y determinan su habilidad para reducir la adhesión de la flora competitiva patógena y su actividad antimicrobiana.

### Seguridad

Las cepas empleadas en general no se han relacionado con efectos nocivos para la salud de los consumidores; sin embargo, se han presentado casos de pacientes inmunodeprimidos que desarrollan infecciones sistémicas por el consumo de productos con probióticos. Por ello, aunque un microorganismo probiótico sea considerado como GRAS debe someterse a las siguientes pruebas:

- Resistencia a los antibióticos, con ausencia de genes de resistencia transferibles.
- Ausencia de efectos metabólicos nocivos, como la producción de ácido D-láctico.
- Estudios epidemiológicos sobre efectos nocivos en la salud del consumidor.
- Si aplica, determinación de la capacidad del microorganismo para producir toxinas y como agente hemolítico.

### Determinación y medición de los efectos benéficos a la salud

Aunque actualmente sigue sin ser una práctica regular, la FAO/ OMS han recomendado que el productor indique claramente cuál es la dosis (cantidad y tiempo en el que debe consumirse determinado producto) que generará beneficios a la salud.

En la tabla 2 se muestran las cadenas de probióticos que se han estudiado de manera intensiva, y de las cuales ya se conocen su idoneidad como probióticos (adaptada de<sup>(4)</sup>).

Tabla 2. Información sobre algunos probióticos.

	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA 1	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFB 1748
Origen	Humano	Humano	Humano	IND
Seguridad	Verificada	Verificada	Verificada	Verificada
Estabilidad al ácido	Buena	Buena	Buena	Buena
Estabilidad a las sales biliares	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
Colonización	-	+	+	-

IND Información no disponible

## Los probióticos en la industria de alimentos

La manera más común de consumir los probióticos es en los productos lácteos fermentados como el yogurt y los búlgaros, en productos lácteos en polvo como fórmulas infantiles o como complementos donde son agregados de manera liofilizada; aunque se sugiere que en un futuro podrían encontrarse en alimentos como verduras fermentadas y cárnicos. <sup>(2)</sup> Es importante destacar que dentro de los productos mencionados, normalmente los complementos con probióticos liofilizados no alcanzan el número de células viables ya mencionado anteriormente.

Algunas explicaciones que se han dado al hecho de que la mayoría de los probióticos se comercialicen de la manera ya mencionada, incluyen el hecho de que la gente ya considera esta categoría de productos como algo saludable facilitando su inclusión en la dieta; están familiarizados con el hecho de que contienen microorganismos viables y desde el punto de vista tecnológico, los procesos de producción ya se han adaptado de tal manera que se garantice la supervivencia de cierto número de microorganismos fermentadores, asegurando que habrá una adecuada supervivencia de las bacterias probióticas <sup>(8)</sup>. Se muestran en la tabla 3 las cadenas de *Lactobacillus* más empleadas en la elaboración de productos lácteos fermentados (adaptada de referencia <sup>(4)</sup>).

Tabla 3. Cadenas de *Lactobacillus* más empleadas.

Cadena del probiótico <sup>1</sup>	Producto	Cuentas viables <sup>2</sup> log UFC/g producto
<i>L. acidophilus</i>	Yogurt	7.1–8.0
<i>L. acidophilus</i>	Yogurt	3.9–6.1
<i>L. acidophilus</i>	Yogurt bebible	---
<i>L. acidophilus</i>	Yogurt dietético	5.8–8.4
<i>L. acidophilus</i>	Yogurt	6.8–8.2
<i>L. acidophilus</i>	Yogurt	5.5–6.8
<i>L. casei</i> Actimel	Yogurt bebible	7.4–8.4
<i>L. casei</i> Shirota	Bebida probiótica	7.9–8.9
<i>L. casei</i> GG	Yogurt bebible	8.0
<i>L. casei</i> LC-H2	Yogurt dietético	4.7–5.3
<i>L. casei</i>	Yogurt	6.2–7.8
<i>L. casei</i>	Yogurt	8.6–8.7

<sup>1</sup> De acuerdo a lo declarado por el productor.<sup>2</sup> UFC unidades formadoras de colonias

Al momento de producir dichos alimentos o complementos, el productor debe tener en mente las condiciones más adecuadas que aseguren la supervivencia del microorganismo probiótico a lo largo del proceso así como durante la vida de anaquel del producto, ya que se ha observado que operaciones como el secado por aspersión provocan daño celular y pérdida de la viabilidad del

cultivo empleado; también se sabe que la temperatura de almacenamiento será determinante para asegurar el efecto benéfico del probiótico. Algunos productores han introducido de manera exitosa agentes protectores y tecnologías más adecuadas como la liofilización a fin de asegurar la viabilidad del probiótico.

En términos generales, los productores deben cuidar los siguientes puntos, aunados a buenas prácticas de manufactura (BPM) y sistemas HACCP<sup>(8)</sup>:

- **Interacción entre la cepa probiótica y el cultivo que inicia la fermentación (en productos donde aplica):** las interacciones que se presenten entre ambos microorganismos determinarán la eficiencia del proceso de producción. Se pueden presentar casos de simbiosis, que guíen a una acidificación del producto más rápida y eficiente; así como antagonismo donde uno de los microorganismos inhiba la funcionalidad del otro.

- **Estado fisiológico:** esto determina buena parte de la viabilidad y resistencia de la cepa probiótica. Se sabe que aquellas células obtenidas en la fase logarítmica del crecimiento microbiano son más susceptibles a condiciones de estrés del medio (como cambios en el pH por la producción de ácido láctico), en comparación a las que son obtenidas en la fase estacionaria.

- **Operaciones unitarias** empleadas en el proceso de producción, tales como el secado y la pasteurización, que pueden eliminar el efecto benéfico de los probióticos.

- **Tipo y tamaño de empaque.**

- **Condiciones de almacenamiento:**

- \* *Tiempo:* las unidades formadoras de colonias disminuyen aproximadamente un 5% cada mes, siendo las *Bifidobacterias* más susceptibles a perder su viabilidad.

- \* *Condiciones de temperatura:* la refrigeración mantiene la estabilidad de los cultivos, haciéndolo de capital importancia a lo largo de la cadena de transporte y almacenamiento de estos productos.

- \* *Condiciones de humedad:* entornos con una humedad elevada no favorecen la conservación de los probióticos; esto es de mayor importancia en el caso de los complementos, los cuáles suelen ser almacenados por el consumidor en condiciones inadecuadas.

- \* *Modo de preparación del producto* por el consumidor final en los casos que aplique.

## Conclusiones

Los probióticos son cepas de bacterias con ya conocidos efectos benéficos en la salud, pero para que estos sean observados es importante tener en mente una serie de consideraciones; comenzando por la importancia de que los productores de alimentos trabajen de manera exhaustiva en

la caracterización de sus cepas, a fin de indicar de manera clara la dosis de consumo e instrucciones de manejo para un consumidor que quiere aprovechar los beneficios de alimentos con estos ingredientes.

Conforme siga explotándose esta área en la industria de alimentos y el consumidor siga demandando este tipo de productos; se hará imperiosa la necesidad de prácticas de manufactura, etiquetado, comercialización y uso más cuidadosas, a fin de obtener el mayor beneficio posible de estos productos.

## Referencias

1. Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Collins K, Fitzgerald G, Lynch PB, et al. Market potential for probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl): 476S–83S.
2. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 1682S–7S.
3. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256–64.
4. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl): 365S–73S.
5. Qiukui H, Zhenchan L, Rong DB, Quan Hc, Taixiang W. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *The Cochrane Library* 2011.
6. Sanz Y, Collado M, Dalmau J. Probióticos: criterios de calidad y orientaciones para el consumo. *Acta Pediátrica Española* 2003; 61(9): 58-64.
7. FAO W. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. 2006 (FAO Food and Nutrition Paper): 56.
8. Heller KJ. Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl): 374S–9S.

**L.N. Lidia María Gil Zenteno**  
**Consultor independiente**

# Evidencia en el uso de probióticos en Gastroenterología

## INTRODUCCIÓN

La microbiota entérica del humano está compuesta por aproximadamente 500 especies de microorganismos que conviven en armonía y su desequilibrio se ha asociado con diversas patologías <sup>(1)</sup>. Las bacterias intestinales facilitan la digestión, intervienen en la nutrición y en la formación del sistema inmune. El uso de los probióticos ha sido evaluado en diversos trastornos gastrointestinales como la diarrea aguda, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que incluye a la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), el síndrome de intestino irritable (SII) con sus diferentes subgrupos, pouchitis y encefalopatía hepática (EH) entre otros. En las siguientes líneas se presentan los mecanismos implicados y la evidencia de su uso en algunas patologías de esta rama de la medicina.

Los mecanismos que se han propuesto para lograr mejoría en estas enfermedades están asociados a: su capacidad de colonizar el tubo digestivo, regular la fermentación, producir ácidos grasos de cadena corta como el butirato (sustrato que utilizan las células que recubren el intestino y que contribuyen a mantener la integridad de la mucosa intestinal), adherirse a la mucosa intestinal, generar sustancias antimicrobianas y modificar la microflora al actuar como antagonistas de patógenos (estimulan efectos inflamatorios), además de la restauración inmune que impide que las sustancias tóxicas entren al sistema. De esta forma los probióticos al modificar o contribuir a las funciones metabólicas de la microbiota comensal, proveen diversos beneficios que en resumen incluyen:

- a) Modulación del sistema inmune
  - a. Reducen la secreción de citocinas proinflamatorias
- b) Reforzamiento a la barrera mucosa intestinal
  - a. Promueven la secreción de inmunoglobulina IgA
  - b. Disminuyen la permeabilidad de la barrera epitelial

### c) Efectos “anti-patógenos”

- a. Inhiben el crecimiento de bacterias entéricas patógenas
- b. Aumentan la producción de péptidos antimicrobianos, incluyendo b-defensinas

## Diarrea aguda

La diarrea aguda es la causa número uno de muerte entre menores de 5 años. La exposición temprana y frecuente a patógenos intestinales pueden alterar la absorción de nutrientes, el crecimiento e inmunidad en los niños.

**Profilaxis de diarrea aguda.** La eficacia de los probióticos en la prevención de la diarrea aguda fue evaluada en un metaanálisis que incluyó 34 ensayos clínicos realizados en niños y adultos. Estos trabajos evaluaban diarrea en diferentes escenarios clínicos, incluyendo diarrea asociada a medicamentos, diarrea del viajero y diarrea aguda. La mayoría de los estudios incluyeron lactobacilos, los más comunes *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), *Lactobacillus acidophilus* más *Lactococcus bulgaricus* y *S. boulardii*. Los probióticos se asociaron con una reducción del riesgo de diarrea en 35% <sup>(2)</sup>. Sin embargo, aún se requieren más estudios para recomendar la administración de probióticos de forma profiláctica.

**Tratamiento de diarrea aguda.** Hay evidencia clara del uso de probióticos para el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa. Una revisión sistemática en Cochrane <sup>(3)</sup> y dos metaanálisis concluyeron que la administración de probióticos reduce la duración de la diarrea aguda en niños (4-5). LGG es hasta la fecha el probiótico más efectivo reduciendo la severidad y la duración de la diarrea 1 día en promedio; también se ha demostrado disminución en la presencia de diarrea persistente y frecuencia de evacuaciones <sup>(6)</sup>. La Academia Americana de Pediatría recomienda el inicio temprano de LGG en el curso de diarrea infecciosa <sup>(7)</sup>.

**Diarrea asociada a medicamentos (DAM).** El uso de antibióticos es frecuente los niños y la DAM se presenta en un 20% de aquellos que toman antibióticos. La prevención de la DAM con probióticos se ha evaluado en diversos ensayos clínicos. Una revisión de Cochrane con más de 3400 pacientes en 16 estudios concluyó que los probióticos tienen un efecto protector contra la DAM. La Academia Americana de Pediatría recomienda la administración de probióticos para la prevención de DAM <sup>(7)</sup>.

En la población adulta los probióticos también parecen ser efectivos en limitar la DAM. LGG y *S. boulardii* ofrecen una reducción del riesgo de padecer DAM. Un estudio reciente evaluó la combinación de *L. casei* y *Lactobacillus acidophilus* en 255 pacientes; los pacientes que recibieron altas dosis de probióticos al tiempo de la toma de antibióticos (y 5 días después) tuvieron menos DAM (15.5% vs 44.1%) <sup>(8)</sup>.

**Diarrea por *Clostridium difficile* (DCD).** Esta patología frecuentemente está asociada a la alteración de la microbiota por la administración de antibióticos -usualmente de carácter nosocomial-, aunque hay varios reportes de infecciones adquiridas en la comunidad; a pesar de que el tratamiento de primera línea es con antibióticos (vancomicina y metronidazol) la recurrencia de DCD aún es un problema médico.

En 1994, un estudio reportó que la administración de *S. boulardii* (500 mg cada 12 hrs) por 4 semanas después de la terapia antibiótica redujo las tasas de recurrencia de DCD <sup>(9)</sup>. La administración de probióticos podría prevenir la infección por *Clostridium difficile*, esto se demostró en dos estudios. En el primero se administró *L. casei* en adultos mayores hospitalizados y no se observaron casos de DCD en el grupo de intervención vs 17% en el grupo placebo <sup>(10)</sup>. Otro estudio evaluó una combinación de probióticos (*L. acidophilus* y *L. casei*) y mostró una disminución de DCD comparado con el grupo placebo (1.2% vs 23.8%) <sup>(8)</sup>.

## Intestino irritable

El SII es una enfermedad altamente prevalente en el mundo, caracterizada por dolor abdominal y alteraciones en el hábito intestinal (predominio de diarrea, estreñimiento o mixto) con duración de al menos 3 meses. Es un trastorno funcional de etiología multifactorial, lo que dificulta su manejo. Varias líneas de investigación han asociado a este trastorno con alteraciones en la microbiota, un tercio de los pacientes desarrollan la enfermedad después de un evento infeccioso (síndrome de intestino irritable post-infeccioso) y

en varios pacientes se ha demostrado sobrecrecimiento bacteriano. Varios ensayos clínicos han investigado el potencial de los probióticos como tratamiento para el SII. El análisis de los resultados de estos estudios es complicado ya que se han utilizado diferentes cepas y especies de probióticos; simples y combinados, con diferentes dosificaciones, incluso algunos que muestran mejoría no son comparados con placebo.

Un metaanálisis de 3 ensayos clínicos sugiere que LGG mejora moderadamente el dolor en niños con SII <sup>(11)</sup>. Se evaluó una cepa de *Bifidobacterium infantis* (B infantis 3S624) en dos ensayos clínicos; uno mostró disminución significativa del dolor, inflamación, estreñimiento y en la escala de síntomas comparado con el placebo. En el otro estudio, con un seguimiento largo, hubo reducción en el dolor y alivio de los síntomas generales significativamente mayor en el grupo tratado con *B. infantis* que en el control (placebo).

Otro metaanálisis reciente evaluó 18 ensayos clínicos con un total de 1650 pacientes, donde se administraron *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y varias combinaciones de productos. Su conclusión fue que la administración de probióticos tuvo una importante reducción de los síntomas comparado con placebo.

El Colegio Americano de Gastroenterología y los consensos de expertos en Estados Unidos y Europa (12-13) recomiendan el uso de probióticos como una opción razonable en el tratamiento del SII ya que hay varios estudios que demuestran su efectividad en la reducción de síntomas. Aunque la evidencia no es suficientemente fuerte para ser una recomendación general en todos los pacientes con SII si se ha mostrado beneficio en su utilización sobre todo en las cepas de bifidobacterias, además de ciertas combinaciones de bifidobacterias y lactobacilos <sup>(1)</sup>.

## Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La flora intestinal es clave en la fisiopatología de la EEI. Una alteración en la respuesta inmune innata hacia las bacterias comensales resulta en una respuesta inmune exagerada en la EC. Comparado con la EC en la CUCI no es tan fuerte la implicación de la flora en la patogénesis; sin embargo, el uso de probióticos ha mostrado efectividad en casos de pouchitis -Inflamación inespecífica del reservorio ileal después de la ileoano anastomosis- <sup>(1)</sup>.

La terapia con probióticos tiene el objetivo de modificar la microbiota intestinal para disminuir la actividad inflamatoria y prolongar el mantenimiento de la remisión en CUCI Y EC.

**Colitis Ulcerosa (CUCI).** Varios ensayos clínicos han mostrado beneficio del uso de probióticos en CUCI, tanto para “inducción a la remisión” como para “mantenimiento de la remisión”. *Escherichia Coli Nissle 1917* (ECN) administrada a una dosis de 200 mg al día fue similar en eficacia a 1.5 g de mesalazina para mantenimiento de la remisión en esta enfermedad <sup>(14)</sup>.

La preparación VSL #3 (combinación de probióticos: *Streptococcus thermophilus*, *B breve*, *B longum*, *B infantis*, *L acidophilus*, *L plantarum*, *L paracasei*, *L delbreuckii/ bulgaricus*) en altas dosis mostró eficacia terapéutica en dos ensayos clínicos evaluando pacientes con CUCI con actividad leve a moderada. Se administró el probiótico como tratamiento adyuvante en pacientes que tenían exacerbación de la enfermedad mientras recibían su tratamiento convencional (mesalazina o inmunomodulador), el probiótico demostró mejoría clínica de los síntomas y disminución de la rectorragia comparado con placebo, aunque no hubo diferencia en los hallazgos endoscópicos <sup>(15)</sup>. En otro estudio la administración de VSL#3 demostró mejores tasas de remisión en pacientes con recaída (42.9% vs 15.9%) y curación endoscópica (32% vs 14.7%) mientras los pacientes recibían tratamiento convencional con mesalazina <sup>(16)</sup>.

Sin embargo, una revisión sistemática de Cochrane concluyó que hay evidencia insuficiente para demostrar que los probióticos son efectivos en mantener la remisión en CUCI. La evidencia sugiere que ECN y VSL#3 tienen una eficacia modesta, siempre en adición del tratamiento estándar para mantener la remisión en CUCI con actividad leve a moderada <sup>(1)</sup>.

**Pouchitis.** Es una importante complicación que se presenta en el 10-20% de los pacientes con CUCI después de la formación de un reservorio (“pouch”) ileoanal, generalmente se presenta a los 2 años de la cirugía. La administración de VSL#3 mostró beneficio en la profilaxis contra la pouchitis iniciado después de la cirugía y en mantener la remisión después de la inducción con antibiótico.

Gosselink y cols demostraron que comparado con una cohorte histórica, los pacientes que tomaban LGG tuvieron

un retraso de 3 años en el desarrollo de esta complicación (7% vs 29%); con esta evidencia, las guías internacionales concuerdan en que la administración de VSL#3 puede ser efectiva para prevenir la recurrencia de pouchitis (12,17-18).

**Enfermedad de Crohn.** Al contrario de lo visto en CUCI, la evidencia que soporta los beneficios de los probióticos en pacientes con EC es débil. Una revisión reciente de 5 estudios en adultos y uno en niños concluyeron que actualmente no hay datos que soporten el uso de probióticos en la EC. Se ha demostrado que LGG y otros lactobacilos no son superiores al placebo junto con un tratamiento estándar en inducción a la remisión.

## Encefalopatía Hepática

El amonio producido por la microbiota colónica se considera como uno de los factores desencadenantes de la EH, que es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática. Los antibióticos se emplean en la práctica clínica para disminuir la severidad o frecuencia de EH y se acepta su uso en la profilaxis de la misma cuando se presenta de forma recurrente.

El tratamiento de la EH con *L acidophilus* fue estudiado desde 1965. Se ha estudiado el uso de una mezcla de probióticos y prebióticos en pacientes con EH mínima (EHM también llamada subclínica); se ha observado la reducción en los niveles de amonio, mejoría en la encefalopatía y en las calificaciones obtenidas en las pruebas para EHM en pacientes cirróticos.

Un metaanálisis mostró evidencia sustancial de la eficacia de probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento de EHM; el uso de simbióticos y probióticos se asoció con una disminución del 50 y 60% respectivamente en el desarrollo de EHM <sup>(19)</sup>. Esto es relevante ya que los pacientes tienen mayor aceptabilidad a los probióticos que al tratamiento convencional con lactulosa; además, no tienen efectos adversos en esta población de pacientes <sup>(20)</sup>.

En una revisión de Cochrane en 2011, el uso de probióticos en el tratamiento de encefalopatía hepática incluyó 7 estudios y mostró una ventaja en el uso de probióticos comparados con placebo en la mortalidad, número de eventos adversos y en la calidad de vida <sup>(21)</sup>. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* parecen ser las especies más promisorias, y aún hay estudios corriendo para demostrar su eficacia en esta enfermedad <sup>(20)</sup>.

## Conclusiones

Los probióticos han mostrado utilidad en diversas patologías del aparato digestivo (tabla 1), aunque hasta ahora debemos esperar un beneficio modesto y considerarlos como suplementos más que un reemplazo del tratamiento convencional. Conforme avance nuestro conocimiento de las interacciones en la microbiota podremos conocer más beneficios de los probióticos en diversas patologías y en un futuro tal vez puedan prevenir las enfermedades asociadas a desequilibrio en la microbiota; además, tendremos más evidencia para el uso y dosis de probióticos en las diferentes patologías.

Tabla 1. Probióticos y las patologías donde han mostrado beneficio

ESPECIE BACTERIANA	PATOLOGÍA TRATABLE
<i>B lactis</i> DN-173010 ( <i>L bulgaricus</i> , <i>L lactis</i> , and <i>Streptococcus thermophilus</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intestino irritable</li> </ul>
<i>B infantis</i> 35624	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intestino irritable</li> <li>• Encefalopatía hepática</li> </ul>
<i>L acidophilus</i> CL1285 y <i>L casei</i> LBC80R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención de diarrea asociada a medicamentos</li> <li>• Prevención de diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• Encefalopatía hepática</li> </ul>
LGG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención de diarrea asociada a medicamentos</li> <li>• Prevención y recurrencia de diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• Prevención y tratamiento de diarrea infecciosa</li> <li>• Intestino irritable</li> <li>• Encefalopatía hepática</li> </ul>
<i>L casei</i> DN-114001	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención de diarrea asociada a medicamentos</li> <li>• Prevención de diarrea infecciosa</li> <li>• Prevención y recurrencia de Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i></li> </ul>
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevención de diarrea asociada a medicamentos</li> <li>• Prevención y recurrencia de diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• Prevención y tratamiento de diarrea infecciosa</li> <li>• Enfermedad de Crohn</li> </ul>
ECN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducción a la remisión y mantenimiento de la remisión en CUCI</li> </ul>
VSL #3 Combination probiotic product ( <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>B breve</i> , <i>B longum</i> , <i>B infantis</i> , <i>L acidophilus</i> , <i>L plantarum</i> , <i>L paracasei</i> , <i>L delbreuckii/bulgaricus</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intestino irritable</li> <li>• Inducción a la remisión y mantenimiento de la remisión en CUCI</li> <li>• Pouchitis: Prevención y mantenimiento de la remisión.</li> </ul>

## Referencias

1. Ciorba MA. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 960-8.
2. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-82.
3. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003048.
4. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-34.
5. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (Suppl 2): S17-25.
6. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD003048.
7. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-31.
8. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. 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: 1636-41.
9. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-8.
10. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 80.
11. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1302-10.
12. Floch MH, Walker WA, Madsen K, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (Suppl): S168-71.
13. Guarner F KA, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline—Probiotics and Prebiotics. In: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>; 2011.
14. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-23.
15. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218-27.
16. 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, 9 e1.
17. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1424-31.
18. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001176.
19. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 662-71.
20. Kappus MR, Bajaj JS. Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1208-19.
21. McGee RG, Bakens A, Wiley K, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy.

**Dra. Gretel B. Casillas Guzmán**  
**Especialista en Gastroenterología y endoscopia**  
**Hospital General de México**



# Preguntas de estudio

1. Se han propuesto 3 clasificaciones de la microbiota en la población mundial asociada a patrones de alimentación, según esta clasificación, ¿cuál es la diferencia entre la microbiota de tipo *Bacterioides* y la *Prevotella*?

- a. *Bacterioides* está asociada con una dieta rica en hidratos de carbono y *Prevotella* con una dieta alta en proteínas.
- b. *Bacterioides* está asociada con una dieta rica en grasas saturadas y proteína; *Prevotella* a una dieta alta en hidratos de carbono y baja en productos de origen animal, como carnes y lácteos.
- c. *Bacterioides* no tiene una influencia clara y *Prevotella* está asociada a una dieta con un alto consumo de productos de origen animal.
- d. *Bacterioides* está asociada con una dieta rica en grasas saturadas y proteína; *Prevotella* no tiene una influencia clara.

2. Se ha estudiado el efecto de algunos metabolitos bacterianos sobre la salud del hospedero, ¿qué metabolito(s) están relacionados con la modulación del metabolismo de lípidos y la homeostasis de glucosa?

- a. Ácidos biliares.
- b. Vitaminas.
- c. Lípidos.
- d. Derivados de colina.

3. ¿Cuál es la cantidad de microorganismos viables propuesta para asegurar que un probiótico puede beneficiar la salud del consumidor?

- a. Entre  $10^9$  y  $10^{10}$  microorganismos viables.
- b. 7.9–8.9 UFC/ g de producto.
- c. Entre  $10^4$  y  $10^5$  microorganismos viables.
- d. 3.9-5.9 UFC/ g de producto.

4. ¿Qué pasaría si una persona compra un yogurt con *L. acidophilus* como bacteria probiótica sin darse cuenta que se encuentra fuera de la fecha de consumo preferente y olvida colocar este producto en refrigeración?

- a. Nada, porque a pesar de que la fecha de consumo preferente haya vencido el producto puede encontrarse con una fecha de caducidad adecuada.
- b. Tendrá un mejor efecto para su salud, ya que elevadas temperaturas promoverán un mayor crecimiento de la bacteria probiótica.
- c. A pesar de que el producto tenga características sensoriales adecuadas para su consumo, no obtendrá el efecto benéfico de consumir un alimento con probióticos pues estas disminuyen su viabilidad.
- d. El producto tendrá características sensoriales adecuadas para su consumo, y se mantendrá el efecto benéfico del probiótico ya que no se modifica su viabilidad.

5. ¿Cuál es el probiótico más eficiente para el tratamiento de diarrea aguda?

- a. *Lactobacillus casei* Shirota
- b. *Lactobacillus rhamnosus* GG
- c. *Lactobacillus johnsonii* LA 1
- d. *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748

6. Se ha demostrado claramente la efectividad del uso de probióticos para reducir la recurrencia de:

- a. Pouchitis.
- b. CUCI
- c. Enfermedad de Crohn
- d. Todas las anteriores

# Respuestas correctas

1. (b)

- Se considera que la microbiota está formada por una diversidad de bacterias, y puede ser muy diferente incluso entre gemelos idénticos; pero de acuerdo a los estudios de Wu y colaboradores, se definieron 3 tipos de microbiota en la población mundial asociados a ciertos patrones de alimentación. La diferencia entre la microbiota de tipo *Bacterioides* es que ésta se encuentra asociada con una dieta rica en grasas saturadas y proteína, mientras que *Prevotella* está asociada a una dieta rica en hidratos de carbono y baja en alimentos de origen animal como carnes y lácteos.

2. (d)

- Los derivados de colina formados por bacterias como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium* son los metabolitos relacionados con la modulación del metabolismo de lípidos y la homeostasis de glucosa, así como con la esteatosis hepática no alcohólica, obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular.

3. (a)

- La recomendación es que diariamente se administren entre  $10^9$  y  $10^{10}$  microorganismos viables, a fin de que un producto que contiene probióticos ejerza su efecto benéfico en la salud del consumidor; esto requerirá, además de métodos adecuados de producción, etiquetado, distribución y almacenamiento, de buenas prácticas de uso por parte de los consumidores.

4. (c)

- Se sabe que conforme pasa el tiempo de almacenamiento (aun cuando este se haga en condiciones adecuadas), el número de células viables va disminuyendo; situación agravada por el hecho de que el consumidor no mantuvo en refrigeración el producto.

5. (b)

- Se ha observado que *Lactobacillus rhamnosus* GG disminuye la severidad y duración de la diarrea a 1 día en promedio, además de disminuir la presencia de diarrea persistente y la frecuencia de evacuaciones.

6. (a)

- El uso de probióticos como LGG y VSL #3 (combinación de *Streptococcus thermophilus*, *B breve*, *B longum*, *B infantis*, *L acidophilus*, *L plantarum*, *L paracasei*, *L delbreuckii/bulgaricus*), para disminuir la recurrencia de pouchitis está incluida en diversas recomendaciones a nivel internacional; mientras que la evidencia para generalizar su uso para CUCI y enfermedad de Crohn todavía es insuficiente.

## DIRECTORIO