

Escuela de Medicina de La Habana.

LOS PROBIÓTICOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA: RAZONES PARA SU USO.

Sergio Santana Porbén.¹

RESUMEN

El lugar que los probióticos ocupan en la terapéutica clínica se ha expandido desde el tratamiento de la diarrea infecciosa en niños, hasta la prevención de atopias, enfermedades orgánicas crónicas, e incluso ciertas formas de cáncer. Los probióticos son capaces de multiplicarse en la luz del colon, adherirse a la mucosa intestinal, y producir sustancias con propiedades hormonales e inmunomoduladoras que pueden actuar tanto local como sistémicamente. Se dispone de una enorme variedad de cepas microbianas que podrían ser consideradas como probióticos. La conducción de futuros ensayos clínicos estaría entonces orientada a identificar la cepa microbiana, o la combinación de ellas, que resulte en el máximo de beneficios para una afección particular. *Santana Porbén S. Los probióticos en la práctica médica: Razones para su uso. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2009;19(1):124-132. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.*

Descriptores DeCS: PROBIÓTICO / COLITIS ULCEROSA / ENFERMEDAD DE CROHN / ATOPIA.

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesor de Bioquímica de la Escuela de Medicina de La Habana.

INTRODUCCION

Fue el ruso Metchnikoff quien avanzó el uso de cepas microbianas con fines terapéuticos.¹ Extendiendo sus observaciones sobre la fagocitosis, Metchnikoff propuso que ciertos microorganismos podrían curar las enfermedades “engullendo” a las bacterias patógenas, removiéndolas así del foco infeccioso primario, y permitiendo entonces la actuación de los mecanismos de reparación y cicatrización tisulares.

Tales observaciones sentaron las bases para la introducción en la práctica médica de cepas microbianas especificadas para el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades. Sin embargo, las propuestas tan originales de Metchnikoff tomaron forma en los albores del Siglo XX, en medio de la denominada “Edad de Oro de la Microbiología moderna”. Por fuerza, la teoría de Metchnikoff no era la única existente en aquel luminoso período, y palideció rápidamente frente a la después famosa tesis del alemán Paul Erlich de “la bala mágica”, que preparó el terreno para la era antibiótica. Tal vez este choque cultural, unido a los inmediatos beneficios de todo orden que trajo el advenimiento de los antibióticos, haya preterido las afirmaciones de Metchnikoff al espacio de las rarezas bibliográficas.

El paso de los años, junto con una apreciación crítica de las posibilidades e insuficiencias de la Farmacopea institucional, y un público deseoso de explorar caminos “novedosos”, “tradicionales”, o cuando menos “alternativos”, ha traído consigo una revisión de las propuestas de Metchnikoff, con la consecuente aceptación de los probióticos como una herramienta terapéutica más.

Intentando una definición de probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos, no patogénicos, que son beneficiosos para el estado de salud del ser humano, más allá de su valor nutricional.² Esto es, el término de probiótico se ha empleado para designar a todo aquel microorganismo no patógeno cuyo uso resulta en un beneficio palpable para la salud del individuo, sin que este efecto sea el resultado del aporte de uno o varios nutrientes esenciales en la dieta regular.

Las bacterias del género *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* se han tenido siempre como ejemplos de probióticos, al igual que las levaduras del género *Saccharomyces*. Los lactobacilos se han empleado históricamente en la industria láctea para la obtención de yogures y otros productos derivados por fermentación microbiana de la leche. En contraste, los *Clostridios* son un ejemplo notable de bacterias dañinas para la salud. Uno de ellos, el *Clostridium difficile*, es causante de cuadros de diarrea de difícil tratamiento.

Para que un microorganismo sea útil como probiótico debe cumplir varios requerimientos: estar presente naturalmente en el colon; ser resistente a la degradación por los ácidos intestinales o la bilis; y permanecer en el TGI tracto gastrointestinal mediante adherencia epitelial o colonización.³ En la Tabla 1 se muestran algunos de los microorganismos empleados históricamente como probióticos.

Los beneficios asociados al consumo de probióticos incluyen la prevención y tratamiento de la diarrea infantil aguda, asociada a la administración de antibióticos, y nosocomial; la prevención de infecciones sistémicas, el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, la prevención y tratamiento de las alergias y otras atopias, el alivio de la intolerancia a la lactosa, tratamiento de la hipercolesterolemia,

cambios en algunos indicadores del funcionamiento del sistema inmune, y algunos efectos anti-neoplásicos.

La microbiota autóctona

El TGI está lejos de ser un entorno estéril. De hecho, el tubo digestivo alberga una diversa y variada comunidad de microorganismos que pueden representar hasta más de 400 especies cultivables. La densidad y diversidad de los microorganismos autóctonos se incrementan progresivamente desde el estómago (10^{2-3} unidades formadoras de colonias por cada gramo de contenido luminal) hasta el colon (10^{11-12}). En un adulto sano, el TGI contiene 10 veces más bacterias y otras procarionas que células eucariotas en todo el cuerpo.

Tabla 1. Cepas microbianas empleadas como probióticos.

Microorganismo	Cepas
<i>Lactobacilli</i>	<i>L. plantarum</i>
	<i>L. casei</i>
	<i>L. paracasei</i>
	<i>L. bulgaricus</i>
	<i>L. acidophilus</i>
	<i>L. reuteri</i>
<i>Bifidobacteria</i>	<i>L. rhamnosus GG</i>
	<i>B. infantis</i>
	<i>B. bifidum</i>
<i>Saccharomyci</i>	<i>S. boulardii</i>
<i>Streptococci</i>	<i>S. thermophilus</i>

En el TGI coexisten tanto especies no dañinas (la mayoría) como otras patógenas. El predominio de la actividad de las primeras sobre las segundas (con el mantenimiento del estado de salud a largo plazo) es la resultante de un delicado equilibrio ecológico. Las especies autóctonas, no patógenas, de la microbiota participan de los mecanismos de inmunidad natural del organismo, interactúan activa y continuamente con su entorno (otros microorganismos, el epitelio colónico, los

agentes de la respuesta inmune, y componentes del sistema nervioso central y endocrino), para mantener a raya a aquellas con capacidad para hacer daño, y con ello, hacer que prevalezca el estado de salud.

Se ha comparado la actividad metabólica de la microbiota autóctona con la propia del hígado.⁴ La actividad fermentativa de la microbiota autóctona, no patógena, sobre la fibra dietética es esencial en la producción de los ácidos grasos de cadena corta, que son los sustratos energéticos de los colonocitos: las células epiteliales especializadas que recubren la mucosa del colon.⁵

La disrupción del delicado equilibrio existente naturalmente entre las especies “protectoras-de-la-salud”, no patógenas, de la microbiota autóctona, y las potencialmente dañinas trae consigo una predisposición incrementada del riesgo de contraer enfermedades infecciosas e incluso inmuno-inflamatorias. La diarrea (como la modificación más notable del hábito defecatorio), el sobrecrecimiento bacteriano y la afectación de las funciones del colon (tales como la síntesis de precursores de la vitamina K y la reabsorción de los ácidos biliares) son la expresión más llamativa a corto plazo de la pérdida de la capacidad protectora de la microbiota autóctona no patógena. Entre las consecuencias a largo plazo de la disrupción del equilibrio existente entre las 2 subpoblaciones de la microbiota autóctona se pueden mencionar la susceptibilidad incrementada de padecer de alguna de las formas de la EII Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Numerosos factores ambientales, fisiológicos e incluso iatrogénicos pueden afectar el equilibrio entre las subpoblaciones microbianas que cohabitan en el TGI. El uso prolongado y excesivo de antibióticos de amplio espectro, la no inclusión en la dieta regular de alimentos que actúen como fuentes de almidones modificados y fibra

dietética (soluble/insoluble), y la remoción del contenido luminal intestinal mediante procedimientos invasivos como los lavados gástricos o colónicos, entre otros, pueden alterar profundamente la composición, cantidad y calidad de la microbiota autóctona, y así favorecer su reemplazo por cepas patógenas, oportunistas. Es común la ocurrencia de pacientes hospitalizados en los que la vía oral se suspende por una supuesta “disfuncionalidad” del TGI que no se aclara lo suficiente, sin que se considere la posibilidad del aporte enteral de nutrientes, con las agravantes concurrentes de una antibioticoterapia prolongada y continuos lavados intestinales por prescripción facultativa/terapéutica (el caso de la Pancreatitis aguda). Es oportuno recordar que la falla múltiple de órganos se inicia en un TGI desfuncionalizado por la ausencia de nutrientes en su luz.

Estrategias para la restauración de la integridad de la microbiota autóctona en enfermedades seleccionadas

En virtud de lo expuesto anteriormente, sería entonces intuitivo pensar que cualquier estrategia orientada a restaurar la subpoblación no patógena, “protectora de la salud”, de la microbiota autóctona, permitiría mejorar la respuesta de la economía a la enfermedad, y optimizar el tratamiento farmacológico instalado, con la consiguiente reducción en las tasas de morbimortalidad, la estadía hospitalaria, y los costos de la atención médica (donde se destaca el consumo de antibióticos).

Numerosos estudios clínicos (controlados o no) permiten hoy sugerir que los probióticos pueden representar la mejor opción para realizar los beneficios de la estrategia avanzada en el párrafo anterior en varias líneas de trabajo. En el Anexo se muestra un resumen de los ensayos conducidos en líneas establecidas de trabajo

e investigación, las cepas empleadas, y los resultados alcanzados. Para más detalles, se remite el lector a un ensayo previo.⁶

Los mecanismos por los cuales los probióticos ejercen su función son temas de intensa investigación. Se ha postulado que los probióticos pueden estimular la producción de sustancias antimicrobianas y la secreción de moco, fortalecer la función de barrera del intestino, competir con sus rivales por los sitios de adhesión, y estimular las respuestas inmunes tanto específicas como inespecíficas.

Los probióticos en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La EII constituye una oportunidad atractiva para el uso de los probióticos con fines terapéuticos*. Si bien la etiología de la CU Colitis ulcerosa y la EC Enfermedad de Crohn, entidades agrupadas bajo el nombre de EII, es hasta la fecha desconocida, las evidencias acumuladas hasta la fecha sugieren que las lesiones observadas en estas entidades en la mucosa del TGI resultan en última instancia de la incapacidad del sistema inmune de distinguir las subpoblaciones microbianas no-patógenas de aquellas dañinas para la salud.⁹ Esta condición provoca una activación anormal de los agentes del sistema inmune mucosal frente a los componentes de la flora entérica, con el desencadenamiento subsiguiente de una respuesta inflamatoria local exacerbada, que daña la mucosa intestinal, y causa, en consecuencia, pérdida de funciones propias

* Se ha postulado la profilaxis primaria de la EII mediante el consumo de probióticos, bajo la hipótesis de educar correctamente al sistema inmune a través de la exposición a cepas microbianas no-patógenas. Sin embargo, a los fines de este ensayo, se considerarán las aplicaciones de los probióticos en el tratamiento de la EII y la prevención de las complicaciones. Los interesados en el uso de probióticos para la prevención de la EII puede acudir a otros textos especializados.⁷⁻⁸

del segmento intestinal afectado y rápida evolución hacia la cronicidad.¹⁰ La diarrea es el síntoma clínico distintivo de la EII activa, con su secuela de trastornos malabsorptivos, cuadros carenciales, y desnutrición.

Habiendo dicho lo anterior, si se pudiera controlar la diarrea, y, de esta manera, mejorar las funciones digestivas y absorptivas de los segmentos del TGI afectados por la EII, se lograría entonces una corrección de los trastornos carenciales ocurridos y la recuperación consiguiente del estado nutricional del paciente. Todo ello redundaría en una mayor calidad de vida percibida por el enfermo, por un lado, y una respuesta mejorada al tratamiento instalado, por el otro.¹¹

Se han empleado varias cepas microbianas, aisladas o combinadas, en el mantenimiento de la remisión de la EII después de tratamiento con antibióticos, y la resolución de la inflamación del reservorio ileal. Los resultados alcanzados se resumen en la Tabla 2. Resulta llamativo que los resultados más alentadores se hayan obtenido después del uso de la bacteria *Escherichia coli* cepa Nissle 1917 y la levadura *Saccharomyces boulardii*. Asimismo, el uso de una combinación que reúne cepas de *Streptococcus thermophilus* con 4 lactobacilos y 3 bifidobacterias, también ha sido útil en el mantenimiento de la remisión en las distintas formas clínicas de la EII. Esta preparación también fue efectiva en el mantenimiento de la remisión de la inflamación crónica del reservorio ileal inducida por antibióticos. Sin embargo, el efecto beneficioso de estas cepas microbianas no pudo ser replicado con el uso de otros lactobacilos, verbigracia, *Lactobacillus rhamnosus* G. Ello sugiere que, en el caso particular de la EII, no todas las cepas de microorganismos empleadas como probióticos en otras aplicaciones terapéuticas pueden ser igualmente útiles en

el tratamiento del mismo síntoma, y que pueden diferir entre sí respecto de su poder resolutorio.

CONCLUSIONES

Los probióticos ocupan un lugar propio en la práctica médica actual, y han demostrado su utilidad y seguridad en el tratamiento de la diarrea infecciosa. Se han obtenido evidencias interesantes sobre el probable rol de los probióticos en la prevención y control de atopias y alergias. Aún cuando no se conozcan exhaustivamente las causas de la CU y la EC, los resultados de ensayos clínicos y la experiencia documentada en la literatura médica internacional sugieren que cepas especificadas de probióticos pueden ser útiles en el mantenimiento de la remisión inducida por antibióticos de los síntomas de la EII, y la prevención y el control de la inflamación del reservorio ileal. Otras aplicaciones terapéuticas de los probióticos se avizoran a corto plazo, entre ellas, la prevención de ciertas formas de cáncer, y la reducción de las cifras anormalmente elevadas del Colesterol sérico.

SUMMARY

The place that probiotics occupy in clinical therapeutics has been expanded from treatment of infectious diarrhea in children, to prevention of atopy, chronic organic diseases, and even certain forms of cancer. Probiotics are capable of multiply within the lumen of large bowel, adhere to intestinal mucosa, and produce substances with hormonal and immunomodulatory properties that can act locally as well as systemically. A wide range of microbial cultures are available that might be considered as probiotics. Future clinical assays should then be aimed to identify the culture, or, for the same matter, the combination of them, resulting in maximal benefits to a particular disease. Santana Porbén S. Probiotics in medical practice: Reasons for their use. RCAN Rev

Cubana Aliment Nutr 2009;19(1):124-132.
RNP: 221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Probiotic / Ulcerative colitis / Crohn's disease / Atopy.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Metchnikoff E. The Prolongation of Life: Optimistic Studies (Editor: Mitchell C). Londres: William Heinemann. 1907. pp 161-83.
2. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998; 39:237-38.
3. Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:318-25.
4. Hart AL, Stagg AJ, Frame M; *et al.* Review article: The role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1383-93.
5. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001; 81:1031-64.
6. Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad Med J* 2004;80:516-26.
7. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-9.
8. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: Are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1682S-1687S.
9. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S; *et al.* Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3306-13.
10. Macpherson A, Khoo UY, Forgacs I; *et al.* Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. *Gut* 1996;38:365-75.
11. Zigra PI, Maipa VE, Alamanos YP. Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review. *Nether J Med* 2007;65:411-8.

Anexo. Ensayos clínicos conducidos con probióticos: Detalles, probióticos empleados, resultados alcanzados.

Línea de trabajo	Descripción del ensayo	Probióticos empleados
Prevención y tratamiento de la enfermedad diarreica aguda	<u>Diarrea asociada al uso de antibióticos:</u> La coadministración de probióticos a pacientes sujetos a antibioticoterapia redujo la incidencia de diarrea asociada al uso de antibióticos.	Lactobacillus rhamnosus G Lactobacillus acidophilus Lactobacillus bulgaricus Saccharomyces boulardii Bifidobacterium bifidum Streptococcus thermophilus
	<u>Diarrea nosocomial:</u> ● La suplementación de una fórmula láctea infantil con probióticos redujo la incidencia de diarrea y la expulsión de rotavirus en las heces en niños hospitalizados.	
	<u>Diarrea nosocomial:</u> ● La administración oral de un probiótico a niños hospitalizados redujo el riesgo de diarrea nosocomial y gastroenteritis por rotavirus.	Lactobacillus rhamnosus G
	<u>Diarrea aguda:</u> Se ha demostrado la utilidad de los probióticos en la reducción de la diarrea aguda en niños en 1 día.	Lactobacillus reuteri Lactobacillus rhamnosus G Lactobacillus casei Saccharomyces boulardii
Prevención de la infección sistémica	<u>Pancreatitis aguda:</u> El tratamiento con un probiótico redujo la incidencia de necrosis pancreática infectada y la formación de abscesos.	Lactobacillus plantarum
	<u>Trasplante de hígado:</u> La incidencia de infecciones post-operatorias fue menor entre los pacientes que recibieron un probiótico, que entre los que recibieron antibióticos como profilaxis preoperatorio.	Lactobacillus plantarum
	<u>Trasplante de hígado:</u> La incidencia de infecciones post-operatorias fue menor entre los pacientes que recibieron una mezcla de probióticos como profilaxis preoperatorio.	Pediococcus pentoseceus Leuconostoc mesenteroides Lactobacillus paracasei Lactobacillus plantarum
Prevención y tratamiento de las alergias y otras enfermedades atópicas	La colonización al nacer con un probiótico resultó en una tasa menor de alergia a los 10 y 20 años de edad.	Escherichia coli no-patógena
	La administración de un probiótico a mujeres embarazadas con una historia familiar de alergia/atopias, y a los hijos después del nacimiento, redujo la tasa de ocurrencia de eczema atópico.	Lactobacillus rhamnosus G
Prevención de ciertas formas de cáncer	El consumo de productos lácteos fermentados puede reducir la tasa de ocurrencia de cáncer de colon y de mama.	No disponible
	El tratamiento con un probiótico disminuyó la tasa de recurrencia del cáncer de vejiga.	Lactobacillus casei cepa Shirota

Fuentes: Referencias [6, 9, 11].

Anexo. Ensayos clínicos conducidos con probióticos: Detalles, probióticos empleados, resultados alcanzados (Continuación).

Línea de trabajo	Descripción del ensayo	Probióticos empleados
Tratamiento de la EII	<u>Colitis ulcerosa</u> : El tratamiento con un probiótico fue tan efectivo como la Mesalazina en el mantenimiento de la remisión de los síntomas de la enfermedad.	Escherichia coli cepa Nissle 1917
	<u>Enfermedad de Crohn</u> : El tratamiento con un probiótico fue tan efectivo como la Mesalazina en el mantenimiento de la remisión de los síntomas de la enfermedad en su localización colónica.	Escherichia coli cepa Nissle 1917
	<u>Enfermedad de Crohn</u> : El tratamiento con una mezcla de 8 probióticos fue mucho mejor que la Mesalazina en la prevención de la recurrencia post-operatoria de la enfermedad.	Bifidobacterium breve Bifidobacterium infantis Bifidobacterium longum Lactobacillus acidophilus Lactobacillus bulgaricus Lactobacillus casei Lactobacillus plantarum Streptococcus thermophilus Lactobacillus rhamnosus G
	<u>Enfermedad de Crohn</u> : El tratamiento con un probiótico no influyó en la recurrencia (clínica/endoscópica) de la enfermedad.	
	<u>Enfermedad de Crohn</u> : La coadministración de un probiótico junto con la Mesalazina disminuyó la tasa de recaídas en sujetos con EC inactiva.	Saccharomyces boulardii
	<u>Enfermedad de Crohn</u> : El tratamiento con un probiótico no fue superior al placebo en la prevención de la recurrencia endoscópica de las lesiones de la EC.	Lactobacillus johnsonii
	<u>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</u> : El tratamiento con una mezcla de 8 probióticos fue efectivo en el mantenimiento de la remisión de la inflamación crónica del reservorio ileal, después de inducción de la remisión con antibióticos. La remisión se mantuvo hasta 4 meses después de la suspensión del tratamiento con probióticos.	Bifidobacterium breve Bifidobacterium infantis Bifidobacterium longum Lactobacillus acidophilus Lactobacillus bulgaricus Lactobacillus casei Lactobacillus plantarum Streptococcus thermophilus Lactobacillus rhamnosus G
	<u>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</u> : El tratamiento con un probiótico no influyó en la ocurrencia de síntomas clínicos/endoscópicos de pacientes con inflamación crónica del reservorio ileal.	

Fuentes: Referencias [6, 9, 11].

Anexo. Ensayos clínicos conducidos con probióticos: Detalles, probióticos empleados, resultados alcanzados (Continuación).

Línea de trabajo	Descripción del ensayo	Probióticos empleados
Tratamiento de la intolerancia a la lactosa	El consumo de probióticos en productos fermentados mejora la digestión de la lactosa.	Streptococcus thermophilus Lactobacillus bulgaricus
Acción hipocolesteromiante	El tratamiento con 2 probióticos tuvo efectos contradictorios sobre las concentraciones séricas de Colesterol.	Lactobacillus acidophilus Lactobacillus bulgaricus
	El consumo de un probiótico no influyó sobre las concentraciones séricas de Colesterol.	Lactobacillus acidophilus
	El consumo de un probiótico redujo las concentraciones del Colesterol total y del LDL-Colesterol.	Enterococcus faecium
	El consumo de un probiótico redujo las concentraciones del Colesterol total y del LDL-Colesterol en sujetos con incrementos moderados del Colesterol sérico.	Lactobacillus plantarum 299v
	El tratamiento con probióticos puede incrementar las concentraciones del HDL-Colesterol, con una reducción concomitante de los triglicéridos séricos.	Lactobacillus casei TMC 0409 Streptococcus thermophilus TMC 1543
	El tratamiento con probióticos puede incrementar las concentraciones del HDL-Colesterol, independientemente del efecto sobre el Colesterol total y el LDL-Colesterol.	Lactobacillus acidophilus 145 Bifidobacterium longum 913

Fuentes: Referencias [6, 9, 11].