



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:**

**INDICACIONES Y EFICACIA DE PROBIOTICOS**

Autor: Gonzalo Lamas de Mesa

Fecha: 01/02/2020

Tutor: Rocío Sánchez Landete

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	1
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	1
OBJETIVOS.....	3
METODOLOGÍA.....	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	3
CONCLUSIONES.....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	14

## **RESUMEN**

La flora intestinal del ser humano está colonizada por un complejo ecosistema formado por millones de bacterias que juegan un papel esencial en el mantenimiento de nuestra salud y la alteración de este equilibrio puede tener consecuencias serias. En los últimos años, los probióticos han ido abriéndose camino en la comunidad científica conforme se van desarrollando estudios que demuestran su importancia para tratar distintas enfermedades. Han demostrado ser útiles en el tratamiento de diversas patologías como infecciones del tracto urogenital o en la prevención de diarrea asociada a antibióticos, mientras que determinadas cepas arrojan resultados prometedores en cáncer. Se presentan como una alternativa a los tratamientos convencionales o como una forma de potenciar los mismos. Por el contrario, aún hoy muchos profesionales de la salud desconocen sus potenciales usos. Este trabajo pretende hacer un análisis de los distintos estudios existentes acerca de la eficacia del uso de los probióticos para el tratamiento de algunas patologías.

**Palabras clave:** probióticos, eficacia, patologías, *Lactobacillus*, antibiótico, estudio.

## **ABSTRACT**

The gastrointestinal tract is colonized by a complex ecosystem formed by millions of bacteria that plays an essential role in the maintaining of our health. The alteration of this balance can have serious consequences for our health. In recent years, probiotics have been making their way in the scientific community as different studies are developed that demonstrate its importance. They have been found to be useful in the treatment of urogenital tract infections or in the prevention of antibiotic-associated diarrhea, while others show promising results in cancer. It is presented as an alternative to the usual treatments or as a way to enhance them. On the contrary, there are too many health professionals who still ignore their potential uses. This work aims to make an analysis of the different studies found about the effectiveness of the use of probiotics for the treatment of different pathologies.

**Key words:** probiotics, effectiveness, pathologies, *Lactobacillus*, antibiotic, trials.

## **INTRODUCCIÓN**

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO/WHO), los probióticos son organismos vivos que, al ingerirlos en cantidad suficiente, pueden tener efectos beneficiosos para la salud. Actualmente, la demanda de probióticos ha crecido exponencialmente debido a la continua investigación que pone de manifiesto los beneficios de su consumo para la salud (1).

El tracto gastrointestinal del ser humano está colonizado por un complejo ecosistema de microorganismos que viven en simbiosis con el organismo. Algunos de estos son seleccionados como probióticos por sus potenciales efectos beneficiosos en la salud del hospedador.

Las características de los probióticos no están asociadas a géneros o especies, sino a determinadas cepas de algunas especies en particular, pertenecientes al género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* fundamentalmente. La seguridad de las cepas seleccionadas está definida por su origen, la ausencia de asociación con cultivos patogénicos, y un perfil de resistencia a antibióticos. En Europa, la *European Food Safety Authority* (EFSA), incluye entre sus criterios de aceptación de probióticos el historial de seguridad de uso y la ausencia de riesgo para adquirir resistencia a antibióticos (2).

Existen muchos criterios de aceptación de cepas para su uso como probióticos. La patogenicidad, la virulencia, los factores intrínsecos, los factores de virulencia asociados con la toxicidad y la actividad metabólica de los microorganismos son algunos de los factores que deben abordarse durante el proceso de evaluación de la seguridad de los probióticos. La fiabilidad y la actividad de la cepa durante su paso por el tracto gastrointestinal, así como la capacidad de la misma de adherirse a los tejidos, son también requisitos del proceso de selección de cepas para su uso como probióticos (3).

Para considerarse probióticos, las cepas no solo deben demostrar ser beneficiosas para la salud y cumplir con unos requisitos en cuanto a idoneidad, sino que también deben cumplir unos requerimientos asociados a su fabricación. Esto significa que deben ser capaces de sobrevivir y mantener sus propiedades a través de toda la cadena de producción industrial. Los productos de probióticos pueden contener una o más cepas seleccionadas de distintos microorganismos (3).

El mecanismo de acción exacto de los probióticos es desconocido, si bien se ha visto que existen distintos mecanismos involucrados (4). Cuando se ingieren, las cepas pasan a través del estómago y se adhieren al epitelio intestinal previniendo la posible unión de bacterias patógenas. Algunas bacterias, especialmente las de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, producen ácido láctico, ácido acético y ácido propiónico que disminuye el pH y el crecimiento de microorganismo patógenos. Otro mecanismo de acción propuesto se debe a su efecto inmunomodulador sobre la flora intestinal.

Por lo general, los probióticos se consideran seguros pero existen ciertos colectivos, como los pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos, en los que su administración debe hacerse con precaución. Ha habido raros incidentes de endocarditis, sepsis y absceso de hígado en pacientes que estaban consumiendo cepas de *Lactobacillus* (4).

## **OBJETIVOS**

1. Realizar una revisión bibliográfica de los beneficios de los probióticos para la salud de los seres humanos.
2. Revisar la eficacia de los probióticos y sus indicaciones para el tratamiento de distintas patologías, basada en estudios publicados en los últimos años.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed y en sitios web de carácter científico. Todos los artículos consultados son revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos *in vivo* o *in vitro* o estudios transversales. Los criterios de selección incluían estudios aleatorios, controlados por placebo, imparciales y estudios ciegos que hacían referencia al uso de probióticos para el tratamiento de distintas patologías de interés. Se excluyeron las revisiones no sistemáticas y aquellas de antes del año 2000. Posteriormente, se hizo una comparación entre los distintos estudios hallados.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Actualmente, los probióticos están indicados, en algunos casos, para el tratamiento de ciertas patologías. A continuación se repasan las principales patologías que figuran como indicadas o son objeto de estudio para la prevención o el tratamiento con probióticos.

### **DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS**

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es uno de los efectos adversos más comunes del uso de antibióticos en el ámbito ambulatorio y hospitalario. Esta se presenta en el 5-25% de los pacientes (4). Los antibióticos alteran el equilibrio de la microbiota intestinal produciendo diarrea que, en muchos casos, puede llegar a ser grave o producir complicaciones, especialmente en niños.

Datos de 17 estudios con un total de 3631 pacientes revelaron que el uso de probióticos en pacientes tratados con antibióticos reduce el riesgo de padecer DAA en un 51% (RR 0.49; 95% CI 0.36 to 0.66;  $I^2 = 58\%$ ) sin aumento aparente del riesgo de efectos secundarios (RD 0.00, 95% CI -0.02 to 0.02, 2.363 participantes) (5).

Un estudio más específico de las cepas de probióticos que combina datos de 8 de los 17 ensayos citados, indicó un efecto similar en la prevención de DAA. En concreto,

encontró que las cepas de *Lactobacillus rhamnosus GG* eran las más efectivas (RR 0.29; 95% CI 0.15 to 0.57; 307 participantes) seguidas de las cepas de *Saccharomyces boulardii* (RR 0.41; 95% CI 0.30 to 0.57; 1.139 participantes). Los estudios destacaron la heterogeneidad en la definición de diarrea de los distintos estudios a la hora de probar la eficacia de los probióticos. También destacaron la importancia de las dosis de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de probióticos, asociándose altas dosis con menor riesgo de desarrollar DAA (más de  $5 \times 10^9$  UFC 3.6% vs. menos de  $5 \times 10^9$  UFC 8.9%;  $p < 0.002$ ) (tabla 1) (5).

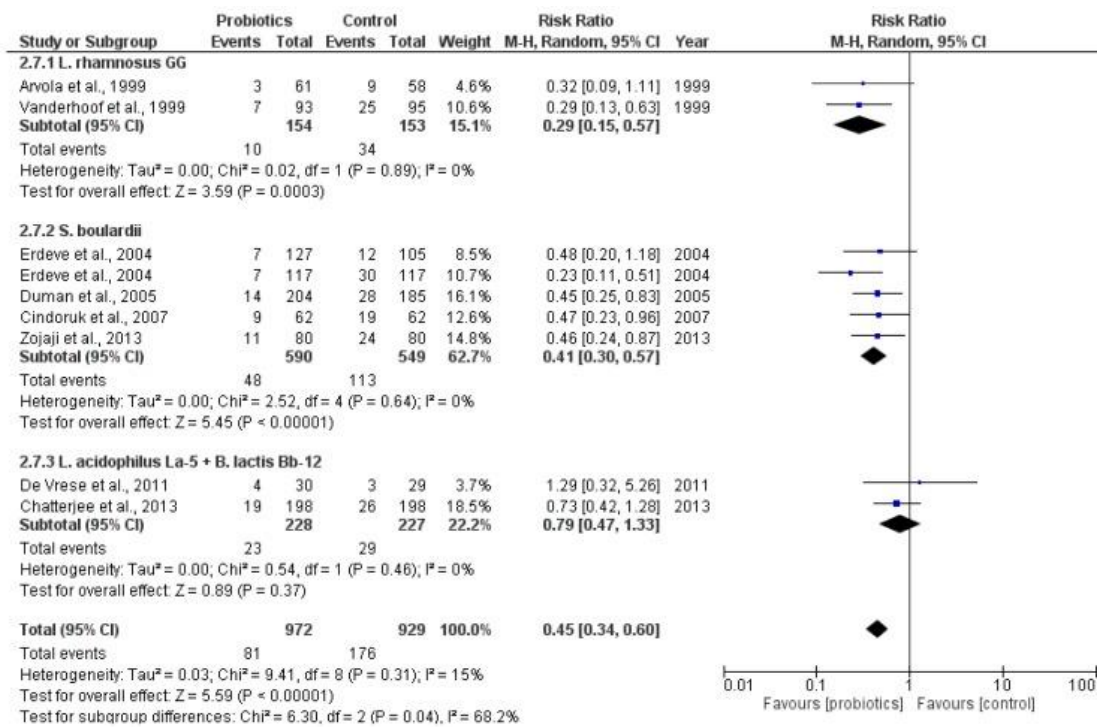


Tabla 1. Resultados obtenidos en distintos estudios sobre los beneficios de algunas cepas de probióticos en el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos (5).

Uno de los problemas encontrados en pacientes hospitalizados es la infección por *Clostridium difficile* que constituye entre un 20% y 30% de los casos de DAA. Las cepas patógenas de esta bacteria producen una enterotoxina (A) y una citotoxina (B) que actúan de forma sinérgica en la destrucción de las células de la mucosa colónica (6). El tratamiento con antibióticos promueve el crecimiento de estas cepas y la transmisión nosocomial entre los pacientes.

Se han encontrado 4 estudios que evaluaron el uso de probióticos en combinación con antibióticos convencionales para el tratamiento de colitis por *C. difficile* (7). Solo uno de ellos reportó efectos beneficiosos significativos en pacientes tratados con cepas de *S. boulardii*. El primer diseño de ensayo prospectivo, controlado por placebo sobre pacientes humanos hospitalizados mostró que *S. boulardii*, administrado en forma de cápsula conjuntamente con antibióticos, reducía la frecuencia de diarrea de un 22% en el grupo placebo a un 9.5% en el grupo de *S. boulardii* ( $P = 0.038$ ) (8). Un estudio de

seguimiento posterior de 193 pacientes reportó una eficacia de *S.boulardii* del 51%. El mecanismo de acción propuesto para *S.boulardii* es la liberación de una proteasa que digiera las toxinas A y B de *C.difficile* y los receptores de membrana en cepillo del borde. Por otro lado, un ensayo reciente prospectivo, aleatorio y controlado por placebo mostró que *L.rhamnosus GG*, en combinación con antibióticos, reducía la tasa de infección por *C.difficile* y mejoraba el bienestar del paciente reduciendo la recurrencia de diarrea y los calambres abdominales (7).

McFarland *et al.* llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado en 60 pacientes que padecían DAA por *C.difficile* en el que se administraba *S.boulardii* o placebo. El ensayo demostró una disminución de la tasa de aparición de DAA de 9/26 en el grupo tratado con *S.boulardii*, y de 22/34 en el grupo que tomó el placebo. En un segundo estudio los autores corroboraron la eficacia de esta cepa en el tratamiento de DAA por *C.difficile* junto con vancomicina oral (7).

## **DIARREA DEL VIAJERO**

Aproximadamente entre el 50% y el 80% de los casos de diarrea del viajero están causados por bacterias (9). *Escherichia coli* es la principal causante de diarrea del viajero.

McFarland, una de las principales investigadoras en probióticos, realizó un análisis en el que incluyó 12 estudios formados por 4079 participantes. El análisis indicó que el uso de probióticos reduce el riesgo relativo de padecer diarrea del viajero (RR=0.85; 95% CI, 0.79–0.91;  $P<0.001$ ). Por otro lado, otro análisis llevado a cabo en 282 soldados británicos desplegados en Belice indicó que el uso de probióticos no reducía la frecuencia de diarrea. Otro análisis de datos de 34 ensayos aleatorios, ciegos y controlados por placebo, indicó que el uso de probióticos reduce el riesgo de desarrollar diarrea del viajero en un 8% (95% CI, -6 to 21%) (9).

## **INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI***

*H.pylori* es una bacteria gram negativa patógena responsable de la gastritis tipo B y del desarrollo de úlcera péptica. Además, supone un factor de riesgo para el cáncer de estómago. *H.pylori* se encuentra adaptada a las condiciones ácidas del estómago y posee flagelos que le permiten colonizar el epitelio gástrico. La bacteria, una vez asentada, produce la enzima ureasa que hidroliza urea en dióxido de carbono y amoníaco elevando el pH a su alrededor (10).

Existe evidencia de que el uso de cepas de probióticos puede reprimir la infección y reducir el riesgo de recurrencias. En el primer estudio consultado, 120 pacientes *H.pylori*-positivos fueron asignados aleatoriamente a una triple terapia de 7 días basada en la administración de rabeprazol, claritromicina y amoxicilina o a la misma terapia pero suplementada con un cultivo liofilizado e inactivado de *Lactobacillus*

*acidophilus* (10). La erradicación de *H.pylori* se logró en el 72% de los pacientes tratados con la triple terapia de antibióticos y el 88% se logró en aquellos que estaban suplementados con *Lactobacillus* (P=0.03). Se cree que *Lactobacillus* induce una respuesta en el hospedador que afecta negativamente a la supervivencia de *H.pylori* o que inhibe su proliferación al competir con la bacteria patógena por su adhesión a receptores glucolipídicos.

Se llevaron a cabo 5 ensayos aleatorios controlados en 1307 pacientes tratados con la triple terapia de antibióticos y otros simultáneamente con *S.bouardii* (11). La dosis diaria de *S.bouardii* iba de los 500 mg a los 1000 mg y la duración de 2 a 4 semanas. Aquellos tratados con *S.bouardii* tuvieron una tasa de erradicación del 80% frente al 71% de los tratados sin el probiótico. Los autores concluyeron que su administración simultánea aumentaba significativamente la tasa de erradicación [riesgo relativo (RR) = 1.13, 95%CI: 1.05-1.21]. Además, el mismo estudio mostró que el 24,3% de los pacientes tratados con la triple terapia experimentó algún tipo de efecto adverso frente al 12,9% de los tratados simultáneamente con *S.bouardii* (5 ensayos aleatorios controlados, n = 1305, RR = 0.46, 95%CI: 0.3-0.7).

Los mecanismos por los cuales los probióticos inhiben *H.pylori* pueden ser inmunológicos y no inmunológicos. Son capaces de modificar la respuesta inmunológica del huésped. Los neutrófilos, linfocitos, las células plasmáticas y los macrófagos están involucrados en la respuesta inflamatoria de *H.pylori*. Las consecuencias de ello son: aumento de los niveles de citosinas proinflamatorias (IL-6, IL-2, IL-8, IL-1B) y aumento del factor de necrosis tumoral alpha en la mucosa gástrica. Los probióticos inhiben ciertas vías metabólicas o reducen alguno de estos factores. También son capaces de influir o modificar el crecimiento bacteriano secretando sustancias antibacterianas como: ácido láctico, peróxido de hidrógeno, ácidos grasos de cadena corta y bactericinas. Además, tienen actividad antiadherente(11).

## **SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**

El síndrome del intestino irritable (SII) es una patología con una etiología complicada. Su prevalencia mundial se estima entre el 5% y el 11% (12). Algunos de los síntomas del SII son flatulencia, distensión abdominal, hinchazón, dolor abdominal y urgencia a la hora de defecar. La gravedad del SII depende de muchos factores y se cree que el inicio del SII en algunas personas está asociado con una post-infección microbiana aunque esto no está demostrado y la causa de su origen sigue siendo desconocida.

Los distintos estudios y revisiones bibliográficas llevados a cabo en los últimos años, tratan de explicar la efectividad de los probióticos (de una cepa o de una combinación de varias de ellas) en el tratamiento de los distintos síntomas del SII.

1. Efecto sobre el dolor abdominal:



Se llevó a cabo un análisis de 13 estudios que compararon los efectos de los probióticos sobre el dolor abdominal (13). 485 pacientes de SII fueron incluidos en el grupo de los probióticos y 404 pacientes constituían el grupo de control. La heterogeneidad de los estudios era alta. No se observó mejoría en el grupo de probióticos frente al grupo placebo por lo que no se estableció mejoría del dolor abdominal en el grupo de probióticos. Tampoco se establecieron diferencias en dosis, tipo de probiótico o duración del tratamiento. Por otro lado, existen diversos estudios que indicaron una mejoría subjetiva y objetiva del dolor abdominal en SII gracias al tratamiento farmacológico asociado a probióticos (tabla 2) (14).

Estudio	Muestra	Suplemento	Resultado
Choi, 2011 (27)	n=28	<i>L. plantarum</i> MF1289, (1 x 10 <sup>6</sup> UFC) frente a placebo por 4 semanas	Mejoría de diarrea y síntomas generales en el grupo tratado con respecto al grupo placebo (intervalo de confianza [IC] 2,3-10,9)
Drouault-Holowacz, 2008 (28)	n=100	<i>Bacillus longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. lactis</i> (1 x 10 <sup>10</sup> ) frente a placebo por 4 semanas	Mejoría del dolor abdominal (42% frente a 24%), mejoría subjetiva en flatulencia y despertar nocturno
Simrén, 2010 (29)	n=74	Leche enriquecida con <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> 400 mL frente a placebo por 8 semanas	Mejoría >50% en el grupo tratado en cuanto a dolor abdominal, distensión abdominal y saciedad
Guglielmetti, 2011 (30)	n=122	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (1 x 10 <sup>9</sup> ) frente a placebo por 4 semanas	El prebiótico disminuyó los síntomas globales del SII en -0,88 puntos (95% CI: -1,07; -0,69) en comparación con -0,16 puntos (95% IC: -0,32; 0,00) con placebo (p <0,0001)
Kruis, 2012 (31)	n=120	<i>EcN</i> 1917 (2,5-25 x 10 <sup>9</sup> UFC) frente a placebo por 12 semanas	Mayor tasa de respuesta respecto al dolor abdominal del grupo tratado (20% más) después de la semana 10 de tratamiento. Mayor beneficio en pacientes con infección intestinal previa
Roberts, 2013 (32)	n=184	Yogurt con <i>Bifidobacterium lactis</i> (1,25 x 10 <sup>10</sup> UFC) + <i>S. Thermophilus</i> y <i>L. Bulgaricus</i> (1,2 x 10 <sup>9</sup> UFC) frente a placebo por 4 semanas	No se encuentra diferencias significativas con el grupo de control
Ki Cha, 2011 (34)	n=50	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>B breve</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , y <i>Streptococcus thermophilus</i> (1 x 10 <sup>10</sup> UFC) frente a placebo por 10 semanas	La proporción de respondedores fue mayor en el grupo probiótico vs placebo, (48% frente a 12%, P=0,01). La consistencia de las heces mejoró significativamente en el grupo tratado
Whorwell, 2006 (35)	n=362	<i>Bifidobacterium infantis</i> (1 x 10 <sup>6</sup> , 1 x 10 <sup>8</sup> o 1 x 10 <sup>10</sup> UFC/mL) frente a placebo por 4 semanas	La dosis de 1x10 <sup>8</sup> UFC/ml demostró ser significativamente superior a placebo y a las otras dosis para mejoría de dolor abdominal, distensión, disfunción intestinal, evacuación incompleta y flatulencia (p<0,02)
Williams, 2009 (36)	n=52	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2,5 x 10 <sup>10</sup> UFC) frente a placebo por 2 semanas	El grupo con probiótico redujo el número de días con dolor abdominal (p=0,01)
Begtrup, 2013 (37)	n=131	<i>Lactobacillus paracasei</i> F19, <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 y <i>Bifidobacterium</i> Bb12 (1,3 x 10 <sup>10</sup> UFC/12 h) frente a placebo	52% (35/67) con mejoría de diarrea, saciedad precoz y distensión abdominal en el grupo probiótico frente al 41% (26/64) en el grupo placebo.

**Tabla 2.** Especificaciones de estudios clínicos aleatorizados incluidos en los meta-análisis seleccionados

## 2. Efecto sobre el hinchazón y las flatulencias:

Se llevaron a cabo 13 estudios con un total de 890 pacientes. 492 constituyeron el grupo de los probióticos frente a los 398 que constituían el grupo placebo. No se observaron diferencias estadísticas significativas independientemente de la dosis, duración del tratamiento y cepas utilizadas (14).

### 3. Efecto sobre la respuesta general a los síntomas de SII:

Se identificaron 17 estudios sobre comparaciones de probióticos frente a placebo en la respuesta general a los síntomas de SII. 700 pacientes se asignaron al grupo de probióticos frente a 575 pacientes del grupo de control. En el grupo de probióticos la tasa de respuesta general a los síntomas fue del 53% (considerando la respuesta general a los síntomas como una reducción del 50% del dolor abdominal y malestar durante más del 50% del tiempo) y en el grupo de control fue del 27,7%. El RR en el grupo de probióticos fue significativamente más alto (1.82, 95 % CI 1.27 to 2.60) y este grupo también tenía un grado significativo de heterogeneidad ( $I^2 = 82.2 \%$ ,  $P < 0.001$ ) (14).

## CÁNCER COLORRECTAL

La microflora intestinal es muy diversa y posee gran capacidad y variedad metabólica. Estas actividades metabólicas son, generalmente, beneficiosas para el huésped, pero en algunos casos también pueden ser perjudiciales. Multitud de estudios han demostrado que la microflora colónica tiene un papel importante en la etiología del cáncer. Es por ello que la modificación de la microflora colónica interferiría en el proceso de carcinogénesis (15).

Es bien sabido que la microflora colónica tiene gran capacidad de generar una amplia variedad de sustancias mutagénicas, carcinogénicas y promotores tumorales a partir de precursores de la dieta. Un ejemplo de ello es la enzima  $\beta$ -glucuronidasa, que en su forma conjugada libera sustancias mutagénicas como los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Las bacterias intestinales también generan promotores tumorales como los cresoles, amoníaco y fenoles, que son productos de desaminación de aminoácidos. La reacción del nitrito con aminos genera derivados N-nitroso con potenciales actividades mutagénicas y carcinogénicas. En general, las especies de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se caracterizan por presentar actividades reducidas de las enzimas que participan en la formación y el metabolismo de los carcinógenos (15).

Distintos estudios han demostrado que el consumo de probióticos está asociado con una disminución significativa de sustancias con actividad mutagénica y carcinogénica (15). Goldin y Gorbach llevaron a cabo un estudio en humanos voluntarios los cuales consumieron leche con  $10^9$  lactobacilos viables al día. Antes de llevar a cabo la alimentación con probióticos, la actividad fecal de la  $\beta$ -glucuronidasa variaba entre 1,7 y 2,1. Esta actividad, posteriormente, disminuyó en los 21 individuos sujetos a estudios después de consumir las cepas de lactobacilos hasta 1,1. Tras cesar el consumo de probióticos, la actividad fecal de la  $\beta$ -glucuronidasa recuperó los valores basales de nuevo (15). Otros autores como Lidbeck *et al.* y Spanhaak *et al.* utilizando distintas cepas de probióticos, confirmaron esta disminución de la actividad fecal de la  $\beta$ -glucuronidasa.

Otro estudio llevado a cabo por Marteau *et al.* estudió en 9 individuos sanos la efectividad de un producto que contenía *L.acidophilus*, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus lactis* y *B.bifidum* (15). Los resultados indicaron que la actividad de la  $\beta$ -glucuronidasa no varió durante todo el estudio pero los niveles de actividad de la enzima nitratorreductasa sí disminuyeron y, además, persistieron durante un tiempo prolongado después de cesar el consumo de las cepas mencionadas.

Los distintos estudios parecen indicar que este efecto preventivo es dosis-dependiente y, además, depende de las cepas utilizadas (16). El estudio en vivo llevado a cabo por Hatakka *et al.* demostró que el consumo de ciertas cepas de probióticos reducen la actividad de enzimas implicadas en la producción de metabolitos potencialmente carcinogénicos y mutagénicos. Además, ciertos probióticos pueden influir en la respuesta inmune, activando la fagocitosis y estimulando el estado de vigilancia inmunitario. Estas propiedades inmunomoduladoras dependen de las cepas utilizadas así como de la posología empleada. Adicionalmente, Galdeano *et al.* destacaron la importancia de la dosificación y del tiempo de permanencia en el intestino, considerando el rango de 48 a 72 horas como el óptimo para inducir esta actividad inmunomoduladora.

Otro estudio llevado a cabo por Pool-Zobel *et al.*, utilizando la técnica de electroforesis en microgel de célula única, investigó la capacidad de una serie de bacterias productoras de ácido láctico para inhibir la lesión del ADN en la mucosa del colón de ratas tratadas con los carcinógenos *N*-metil-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (MNNG) o 1,2-dimetilhidracina (DMH) (16). Las cepas examinadas de *L.acidophilus*, *L.gasseri*, *L.confusus*, *B.breve* y *B.longum* previnieron la lesión del ADN inducida por MNNG cuando se administraron a una dosis de  $10^{10}$  células/kilogramo de peso corporal 8 horas antes del carcinógeno. Los resultados fueron similares cuando se indujo el daño por DMH. El efecto protector del daño en el ADN fue menor cuando se redujo la dosis de *L.acidophilus* y se abolió completamente cuando se trató con calor.

Estudios de Goldin *et al.* sobre tumores de colon parecen indicar que el efecto protector se da en estadios iniciales y no sobre el estadio de promoción de la tumorigénesis (16). Investigaron el efecto de *Lactobacillus rhamnosus GG* en ratas tratadas con DMH antes, durante y después de la exposición a este carcinógeno o después del tratamiento con este carcinógeno. Se observó una disminución significativa en la incidencia de tumores de colon (71% frente al 100% de las ratas control) y una disminución en el número de tumores por animal portador de un tumor (1,7 frente a 3,7 en el control). Sin embargo, cuando se administró *Lactobacillus rhamnosus GG* después de la exposición a DMH, no se identificó una disminución en la incidencia tumoral.

Los mecanismos anticarcinogénicos y antigenotóxicos por los cuales los probióticos actúan son variados y dependen de la cepa. Las bacterias productoras de ácido láctico disminuyen algunas enzimas bacterianas que se cree están implicadas en la síntesis o activación de mutágenos, genotóxicos y promotores tumorales. Algunas cepas reducen la respuesta inmunoinflamatoria con un aumento de las células secretoras de IgA y de

los linfocitos T CD4+. También provocan un aumento de la actividad fagocítica de monocitos y granulocitos.

## **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término que agrupa a 3 tipos de enfermedades de etiología desconocida: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la reservoritis. En la colitis ulcerosa la respuesta inflamatoria está confinada a la mucosa y submucosa del colon mientras que en la enfermedad de Crohn la respuesta inflamatoria abarca todo el tracto gastrointestinal y la inflamación puede extenderse de la mucosa hasta la serosa (17). Los síntomas de la EC más habituales son diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal; en la CU la diarrea es el síntoma principal que a menudo va acompañada de sangrado rectal.

A pesar de que la etiología de la EII es desconocida se cree que la flora bacteriana intestinal tiene un papel esencial en el desarrollo y recurrencia de la EII. Estudios en ratones deficientes de interleucina 10 (IL-10) (la IL-10 es un factor protector de la mucosa que previene esta enfermedad) han demostrado que la EII no ocurría en aquellos que no tenían flora bacteriana intestinal. La hipótesis de que la flora bacteriana intestinal contribuye a la patogenia de la EII está apoyada por multitud de estudios y observaciones clínicas en el ser humano. Se ha visto que las zonas del intestino con mayor presencia de colonias de bacterias son las más afectadas por la EII y que los antibióticos disminuyen la actividad de la enfermedad, tanto la EC como la CU.

Recientemente, se ha observado que mutaciones en el gen NOD2 en el cromosoma 16 están asociadas con la EC pero no con CU (18). Estas mutaciones se encuentran en alrededor del 20% de los pacientes con EC aunque el papel del gen NOD2 no está claro.

Distintas cepas de probióticos han sido probadas con el objetivo de modificar la flora intestinal. Se administró *Lactobacillus plantarum* 299v en ratones deficientes de IL-10 y se observó que prevenían del comienzo de la enfermedad y reducían la colitis ya establecida (17). Así mismo, *L.reuteri* R2LC reducía el desarrollo de la colitis ulcerosa en el mismo tipo de ratones. *L.salivarius* UCC118 disminuía la actividad inflamatoria de la mucosa en ratones similares. Finalmente, un cóctel de multiespecies conocido como VSL#3 normalizaba la función de la barrera intestinal, reducía los niveles de citoquinas proinflamatorias y disminuía la histología de la enfermedad cuando se administraba a ratones deficientes de IL-10.

A pesar de todo, los estudios en humanos son escasos. Guslandi *et al.* compararon dos regímenes en 32 pacientes. A unos se le administró 1 gramo de mesalazina 3 veces diariamente y a otros 1 gramo de mesalazina 2 veces diarias en combinación con *S.boulardii* durante seis meses. En estos últimos, la tasa de recaída fue significativamente menor (6%) frente a los tratados con mesalazina únicamente (38%) (17).

Solo dos estudios se hicieron con pacientes controlados con placebo. Malchow comparó la bacteria no patogénica *Escherichia coli* Nissle 1917 con placebo durante 1 año en 32 pacientes con EC activa, los cuales también fueron tratados con prednisona. La tasa de remisión fue similar en ambos grupos pero después se observó menor tasa de recaída en los pacientes tratados con *E.coli* (33% frente a 64%) (17).

Gionchetti *et al.* realizaron un estudio doble ciego controlado por placebo en el que se administró el cóctel VSL#3 en 40 pacientes con reservoritis con remisión clínica y endoscópica. El cóctel de multiespecies redujo el número de pacientes con recaídas durante los 9 meses de tratamiento a un 15% frente al 100% de los no tratados con el cóctel (17).

## INFECCIONES DEL TRACTO UROGENITAL

Las infecciones del tracto urogenital (ITU) son las infecciones bacterianas más frecuentemente vistas en la práctica clínica. Se estima que en Estados Unidos un 11% de las mujeres mayores de 18 años sufre de un episodio infeccioso de esta características al menos una vez al año, aunque las ITU son más frecuentes en mujeres de entre 18 y 24 años (19). Además, se estima que la recurrencia de estas infecciones en mujeres de 18 a 29 años se sitúa en un 24%.

El tratamiento de las ITU, generalmente, consiste en el uso de antibióticos, lo que provoca un aumento importante del número de bacterias resistentes a los mismos. Esto ha llevado a buscar alternativas al uso de antibióticos para minimizar la aparición de resistencias. Los probióticos se sitúan como una posible alternativa o como un tratamiento complementario. Para entender el papel de los probióticos en el tratamiento o prevención de las ITU, es necesario conocer el papel que juega la microbiota vaginal (19).

La microbiota vaginal resulta esencial en la prevención de infecciones y en el mantenimiento de la salud. Alrededor de 50 especies distintas habitan la vagina. Estas especies, varían según la mujer sea menopáusica o premenopáusica. La microbiota de la mujer premenopáusica está generalmente dominada por bacterias del género *Lactobacillus*, siendo las más comunes *L.iners*, *L.crispatus*, *L.gasseri* y *L.jenesenii* seguidos de *L.acidophilus*, *L.fermentum*, *L.plantarum*, *L.brevis*, *L.casei*, *L.vaginalis*, *L.delbrueckii*, *L.salivarius*, *L.reuteri* y *L.rhamnosus* (19).

Factores como los cambios hormonales, las alteraciones del pH vaginal y el contenido de glucógeno pueden afectar a la habilidad de *Lactobacillus* de adherirse a las células epiteliales y colonizar la vagina. El ciclo menstrual también puede alterar el equilibrio ya que los altos niveles de estrógenos aumentan la adherencia de *Lactobacillus* a las células epiteliales. El descenso de los niveles de estrógenos asociados a la menopausia puede disminuir la presencia de *Lactobacillus* en la vagina de mujeres postmenopáusicas. Es por ello que las mujeres postmenopáusicas son más susceptibles de infecciones del tracto urogenital debido a la disminución de la

presencia de *Lactobacillus*. Esto se debe a que *Lactobacillus* protege al hospedador de ciertas infecciones pero no previene completamente de la colonización por otro tipo de bacterias, lo que permite que en ocasiones coexistan bacterias patógenas y las propias de la microbiota vaginal. Estos pueden causar infecciones como vaginitis bacteriana o fúngica, o diversas ITU donde las recurrencias son habituales debido a la formación de biofilms por parte de ciertas bacterias patógenas (19).

Se ha visto que la aplicación semanal vía tópica de *L.rhamnosus* GR-1 y *L.fermenterum* B-54 reduce el número de recurrencias por año de 6 a 1,6 (20). Se cree que la habilidad de estas especies para adherirse al epitelio urogenital juega un papel esencial en la restauración del equilibrio de la microbiota vaginal tal y como se vio en un estudio controlado por placebo y aleatorio en 64 mujeres sanas. El 37% de los pacientes tratados con *L.rhamnosus* GR-1 y *L.reuteri* RC-14 tuvieron una microbiota normal dominada por *Lactobacillus* después de haber sufrido una vaginitis bacteriana en comparación con el 13% del grupo de control.

También se ha observado la capacidad de ciertas cepas de afectar la adherencia de bacterias patógenas como *Gardnerella vaginalis*. *Lactobacillus gasseri* 335 y *Lactobacillus salivarius* FV2 cuando se combinaron con *Lactobacillus brevis* CD2, redujeron la adherencia de *G.vaginalis* en un 57,7% y, además, logró desplazar el 60,8% de las células patógenas adheridas. Lo mismo ocurrió con *L.acidophilus*. Se cree que *Lactobacillus* produce bacteriocinas capaces de inhibir el crecimiento de bacterias patógenas como *G.vaginalis*. Esto se observó en un estudio con una especie de *Lactobacillus* modificada genéticamente, llamada *Lactobacillus salivarius* UCC118, que no producía una bacteriocina específica y, por lo tanto, no era capaz de inhibir una infección por *Listeria* mientras que la misma especie sin modificar sí lo hacía (20).

Un estudio llevado a cabo por Shalev *et al.* intentó averiguar la capacidad de ciertos probióticos de prevenir ITU. Se eligió a 46 mujeres premenopáusicas que habían sufrido 4 o más episodios de vaginitis bacteriana o candidiasis vaginal en el último año. El objetivo era observar las recurrencias de vaginitis comparando aquellas que tomaban yogurt pasteurizado diariamente frente a otras que tomaban un yogurt que contenía  $10^8$  UFC de *L.acidophilus*. Los resultados indicaron que, en estas últimas, las recurrencias de vaginitis bacteriana disminuyeron un 60% después de 1 mes frente al 25% en el grupo del yogurt pasteurizado (20).

En otro estudio doble ciego formado por 57 mujeres de 24 años de edad media que padecían de vaginitis bacteriana, se comparó el efecto que tenía la administración de un óvulo formado por  $10^9$  UFC de *L.acidophilus* dos veces al día durante 6 días frente a placebo. Después de 7-10 días los síntomas desaparecieron en el 57% de las mujeres tratadas con el óvulo frente al 0% de las tratadas con placebo (20).

Anukam *et al.* llevaron a cabo una comparación de probióticos intravaginales y metronidazol en gel en 40 mujeres de edades comprendidas entre los 18 y 40 años. En el grupo de probióticos se administró una capsula intravaginal que contenía  $10^9$  UFC de *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 durante 30 días mientras que en el otro grupo se

administró 0,75% de metronidazol en gel dos veces al día. La tasa de curación en el grupo de probióticos fue del 88% a los 30 días frente al 50% de los tratados con metronidazol. Además, en otro estudio se observó que cuando se administraban conjuntamente metronidazol y probióticos la tasa de curación ascendía al 100% frente al 70% tratado con metronidazol y placebo (20).

## **CONCLUSIONES**

El uso de probióticos en la prevención de diarrea asociada a antibióticos reduce el riesgo de padecerla un 51% sin que aumente el riesgo de efectos secundarios. Las cepas que mostraron eficacia fueron las pertenecientes a las especies *Lactobacillus rhamnosus* y *Saccharomyces boulardii*, recomendándose una dosis superior a  $5 \times 10^9$  UFC para mayor eficacia.

Los resultados concluyen que la cepa de *Saccharomyces boulardii* ha demostrado reducir la frecuencia de la diarrea asociada a antibióticos por *C.difficile* significativamente en distintos estudios, recomendándose su administración conjunta con el tratamiento antibiótico.

No existe consenso en la comunidad científica sobre si los probióticos ayudan a prevenir la diarrea del viajero por *Escherichia coli*. Algunos estudios reportan efectos beneficiosos y otros no muestran diferencias con placebo. También destacan la importancia del destino geográfico. Por ello, aunque algunos estudios muestran beneficios, los resultados de los mismos no son concluyentes.

*Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus acidophilus* han demostrado aumentar significativamente la tasa de erradicación de *H.pylori* en el tratamiento conjunto con la triple terapia antibiótica. Además, reducen significativamente el riesgo de padecer algún efecto adverso asociado a la medicación.

Los estudios consultados no muestran mejoría aparente por el uso de probióticos en el hinchazón abdominal y las flatulencias asociadas al síndrome del intestino irritable. Existe discrepancia en la comunidad científica sobre la capacidad de los probióticos de reducir el dolor abdominal. Un estudio demostró que sí existe un aumento de la respuesta general a la enfermedad sin hacer especial mención a una cepa en concreto. No existen suficientes estudios para sugerir el uso de probióticos en el tratamiento del SII.

Multitud de estudios demuestran la efectividad de los probióticos en la reducción de enzimas, metabolitos y sustancias mutagénicas y carcinogénicas que están asociadas con cáncer. Destacan su efectividad en estadios iniciales de la tumorigénesis y en la reducción del daño en el ADN. Es por ello que los probióticos parecen jugar un papel importante en la prevención del cáncer de colon. Los estudios demuestran la importancia de la dosis, la duración del tratamiento y las cepas utilizadas. Los

resultados son prometedores y se debe seguir investigando en nuevas terapias asociadas con probióticos.

Los resultados en ratones muestran beneficios significativos de ciertas cepas de probióticos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Distintos estudios en humanos defienden el uso de probióticos asociados al tratamiento habitual en la enfermedad inflamatoria intestinal para la prevención de recaídas. Aun así, los estudios en humanos, aunque prometedores, son escasos y deben realizarse más investigaciones para obtener resultados concluyentes.

Especies del género *Lactobacillus* entre las que destacan *L.acidophilus*, *L.reuterii* y *L.rhamnosus* han demostrado ser capaces de reducir significativamente la frecuencia de recurrencias por vaginitis bacteriana al año. Además, aumentan por sí solas la tasa de curación de la vaginitis bacteriana, aumentando al 100% cuando se asocian a antibióticos. También han demostrado ser eficaces en el mantenimiento y regeneración de la flora vaginal tras haber sufrido episodios de vaginitis.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lye Huey Shi, Kunasundari Balakrishnan, Kokila Thiagarajah, Nor Ismaliza Mohd Ismail, and Ooi Shao Yin. Beneficial Properties of Probiotics. Trop Life Sci Res [Internet]. 2016 Aug; 27(2): 73–. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031164/>
2. Paulina Markowiak\* and Katarzyna Śliżewska. Effects of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics on Human Health. Nutrients [Internet]. 2017 Sep; 9(9): 1021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622781/>
3. Maria Kechagia et al. Health Benefits of Probiotics: a Review. ISRN Nutr. 2013; 2013: 481651. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4045285/>
4. Samuel Sabah T. Diarrea asociada a antibióticos. Vol. 26. Núm. 5. Tema central: Gastroenterología páginas 687-695 (Septiembre 2015). <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-diarrea-asociada-a-antibioticos-S0716864015001339>
5. Sara Blaabjerg,\* Daniel Maribo Artzi,\* and Rune Aabenhus. Probiotics for the prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in outpatients- A systematic review and meta-analysis. Antibiotics (Basel) [Internet]. 2017 Dec; 6(4): 21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745464/>
6. Enrique Navas. Prevención de diarrea asociada a antibióticos. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v3n2a179pdf001.pdf>
7. Valerie Vella. Probiotics: Which, When and why?. Senior Clinical Pharmacist, Mater Dei Hospital, Tal-Qroqq, Malta. <http://www.mcppnet.org/publications/ISSUE14-4.pdf>



8. Gregor Reid, Jana Jass, M. Tom Sebulsky, and John K. McCormick. Potential use of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003 Oct; 16(4): 658–672. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC207122/>
9. Saif Ul Islam. Clinical uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Feb; 95(5): e2658. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748908/>
10. Gregor Reid, Jana Jass, M. Tom Sebulsky, and John K. McCormick. Potential use of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2003 Oct; 16(4): 658–672. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC207122/#r137>
11. Matjaž Homan and Rok Orel. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Oct 7; 21(37): 10644–10653. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588086/>
12. Tina Didari, Shilan Mozaffari, Shekoufeh Nikfar, and Mohammad Abdollahi. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet] 2015 Mar 14; 21(10): 3072–3084. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356930/>
13. Yan Zhang, Lixiang Li, Chuanguo Guo, Dan Mu, Bingcheng Feng, Xiuli Zuo, and Yanqing Li. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* [Internet] 2016; 16: 62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907258/>
14. Jeanette Coriat B., Andrés J. Azuero O., Sebastián Gil Tamayo, María C. Rueda Rodríguez, Camilo Castañeda Cardona, MD, Diego Rosselli. Uso de probióticos en el síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n2/0120-9957-rcg-32-02-00141.pdf>
15. Aj. Burns, IR Rowland. Prebiotics and probiotics in the prevention of colon cáncer. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-prebioticos-probioticos-prevencion-del-cancer-13043248>
16. Lorenzo Drago. Probiotics and colon cáncer. *Microorganism.* 2019 Mar; 7(3): 66 [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463067/#B41-microorganisms-07-00066>
17. Daisy Jonkers, PhD and Reinhold Stockbrügger, MD. Probiotics and inflammatory bowel disease. *J R Soc Med.* 2003 Apr; 96(4): 167–171. [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539443/>
18. FERNANDO FERNÁNDEZ-BAÑARES Servicio de Digestivo. Probióticos y enfermedad inflamatoria intestinal. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa.

- Disponibile en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v1n6a66pdf001.pdf>
19. Turgay Akgül and Tolga Karakan. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turk J Urol*. 2018 Sep; 44(5): 377–383. [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134985/>
20. Sarah Cribby, Michelle Taylor, and Gregor Reid. Vaginal Microbiota and the Use of Probiotics. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2008; 2008: 256490. [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662373/>