



FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

## TRABAJO FIN DE GRADO

USO DE LOS PROBIÓTICOS DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA

**Autores:** García Clemente P, Labrador Barba P, Úbeda Ruiz B

**Tutor:** Rodríguez Martínez MJ

**Convocatoria:** 30 de Junio de 2015

## Índice

1. Resumen .....	2
2. Introducción y Antecedentes .....	2
3. Metodología .....	3
4. Resultados .....	4
4.1 Diarrea .....	5
4.2 Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .....	6
4.3 Síndrome de Intestino Irritable (SII) .....	8
4.4 Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) .....	9
4.5 Enterocolitis necrotizante (ECN) .....	10
4.6 Intolerancia a la lactosa .....	11
4.7 Alergias, enfermedades atópicas y respuesta inmune.....	12
4.8 Mastitis .....	13
4.9 Enfermedades urogenitales.....	14
4.10 Salud bucodental .....	15
5. Discusión.....	16
6. Conclusiones.....	17
7. Bibliografía.....	18



## 1. Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos que ejercen una acción beneficiosa sobre el hospedador al administrarse en las cantidades adecuadas. Además, han de cumplir los criterios de la FAO para ser considerados como tal.

En este trabajo se va a realizar una revisión bibliográfica sobre los estudios encontrados del uso de probióticos en diferentes patologías, con una antigüedad máxima de diez años. Se desarrollarán más las patologías en las que hay más estudios, por ser más conocidas; así como aquellas en las que su uso es más novedoso. Se tratará el uso de probióticos en diarrea, erradicación de *Helicobacter pylori*, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrotizante, cáncer de colon, intolerancia a la lactosa, alergias - enfermedades atópicas - respuesta inmune, mastitis, enfermedades urogenitales y salud bucodental.

## 2. Introducción y Antecedentes

Se comienza a relacionar los términos “microorganismo” y “beneficio” a principios del siglo XX, de la mano de Ilya Ilyich (Élie) Metchnikoff (1845–1916). Metchnikoff da lugar a una hipótesis basada en el reemplazo o disminución de las bacterias perjudiciales del intestino por bacterias ácido lácticas, presentes en productos fermentados que se consumen a diario como el yogur. De esta manera, consumiendo estos productos se podía mantener o mejorar la salud y paliar o evitar la enfermedad.<sup>1,2</sup>

En 1919, Elsaac Carasso comienza a fabricar yogur con fermentos del Instituto Pasteur de París de manera artesanal en Barcelona. Se inspira en las investigaciones de Elie Metchnikoff y en los métodos tradicionales de elaboración utilizados en los Balcanes. Es así como se introduce el yogur, y por tanto la base de los probióticos en España, el cual en aquel momento ya posee una gran tradición en Grecia, Bulgaria o Turquía.<sup>3</sup>

La idea principal de la teoría de Metchnikoff, que sugiere el uso de microorganismos con fines saludables, resurge a mediados de los años 90 para convertirse en objeto de estudio de la práctica médica y la industria mundial.<sup>1,2</sup>

Actualmente los probióticos han demostrado ser eficaces en numerosas patologías como tratamiento principal o adyuvante, según el caso, debido al progreso que ha habido en la selección de cepas de microorganismos considerados probióticos.



Tras todo esto los probióticos se definieron como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor. Estos a su vez, pueden administrarse con ingredientes no digeribles de la dieta que estimulan el crecimiento o la actividad de microorganismos de la microbiota intestinal autóctona, resultando en un beneficio para la salud, estos últimos son denominados prebióticos. A la combinación de ambos se le llama simbiótico.<sup>4</sup>

Es importante mencionar que para que un microorganismo sea considerado probiótico, debe cumplir una serie de requisitos entre los que se encuentra la caracterización *in vitro* (con estabilidad fenotípica y genotípica, así como la presencia de patrones de utilización de carbohidratos y proteínas), el microorganismo debe demostrar el efecto probiótico adjudicado mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*, además debe presentar resistencia a la acidez gástrica, a la bilis y a la lisozima (ésta última opcional), tener capacidad de adherirse al epitelio intestinal, no presentar resistencia a antibióticos ni determinantes de patogenicidad, poseer la capacidad de utilizar prebióticos (opcional) y tener carácter GRAS (“Generally Regarded As Safe”: Reconocido como seguro para la salud), certificado por la FDA (Food and Drug Administration), la EFSA (European Food Safety) o la QPS (Qualified Presumption of Safety).<sup>5</sup>

Los efectos beneficiosos de los probióticos en la salud humana están siendo cada vez más reconocidos. Por este motivo, hemos estudiado las propiedades y la funcionalidad de los probióticos, ya que tienen un papel importante en diferentes funciones del organismo y podrían tener un efecto significativo en el tratamiento de algunas patologías.<sup>6</sup>

Por ello, este trabajo tendrá como objetivo principal la realización de una revisión bibliográfica sobre los probióticos usados en la farmacia comunitaria. A su vez, se han descrito otros objetivos secundarios:

- Describir las generalidades que conciernen a todos los probióticos.
- Describir con mayor profundidad los campos sobre los probióticos más estudiados.
- Asociar las distintas cepas de probióticos a las patologías para las que están indicados.

### **3. Metodología**

Para la realización de este trabajo se ha hecho una revisión bibliográfica, obteniendo información de diversas fuentes. Se revisó sistemáticamente artículos científicos consultando diversas bases de datos como Medline, PubMed y S-Cielo, excluyendo aquellos con una antigüedad superior a diez años. Se incluyeron tanto los artículos en español como en inglés. Además se estudió información de páginas 30 de junio de 2015



## Uso de los probióticos desde la farmacia comunitaria

oficiales como la de la Sociedad Española de Prebióticos y Probióticos, y la Sociedad Europea de Probióticos. También se asistió a un curso sobre “Controversias y Apoyo de los Probióticos” realizada por el grupo Pileje.

### 4. Resultados

Una vez recopilada la información de la revisión bibliográfica, se clasificó la información considerada más relevante teniendo en cuenta los objetivos citados anteriormente.

No todos los microorganismos pueden ser llamados “probióticos”. Dentro de los aceptados como tal predominan las bacterias lácticas, repartidas en cuatro géneros diferentes (*Lactobacilos*, *Bifidobacterias*, *Streptococos*, *Lactococos*).<sup>6,7</sup>

Las cepas probióticas se catalogan en base a su género, especie, y a una designación alfa numérica. Por ejemplo: *Lactobacillus* (Género) *acidophilus* (Especie) LA 201 (Cepa). Sin embargo, los nombres comerciales no están regulados, y las compañías pueden ponerle el nombre que quieran a sus productos.<sup>8</sup>

Los probióticos pueden actuar en el organismo mediante los siguientes efectos:<sup>9</sup>

1. Inducción de un pH ácido por debajo de 4.
2. Restablecimiento de la flora normal tras una gastroenteritis aguda, que disminuye la permeabilidad intestinal y potencia el efecto barrera inmunológico.
3. Los *Lactobacilos* y *Bifidobacterias* promueven la maduración del intestino y su integridad. Además inducen una menor proliferación de bacterias aeróbicas Gram negativas.
4. Disminuyen la intolerancia a la lactosa e incrementan la actividad lactásica intestinal, con la mejora del trofismo del intestino.
5. Ejercen influencia en la transferencia de plásmidos y en el establecimiento de transconjugados en el intestino.
6. Adhesión a enterocitos y colonocitos. Producción de un aumento del efecto barrera no dependiente del sistema inmunológico.
7. Efecto competitivo con otras bacterias, inhibiendo especies enteropatógenas.
8. Acortan el tiempo de excreción por Rotavirus.
9. Aumentan la capacidad de expresión de leucinas ileocolónicas.
10. Compiten por nutrientes de la flora intestinal patógena.



11. Segregan antibióticos naturales con amplio espectro y actividad.
12. Dificultan la translocación bacteriana.
13. Actúan a nivel del sistema inmunitario.
14. Disminución de la producción IgE.
15. Descenso del colesterol por disminución de la actividad de la encima  $\beta$ - hidroximetil glutaril-CoA hepática.
16. Aumento de la conversión de ácidos biliares.

Los ensayos realizados en humanos no han concluido hasta el momento, de una manera categórica, que la administración de probióticos produzca mejoras en la salud que apunten a su utilización como fármacos de primera línea, si bien existen estudios bien documentados que indican una posible aplicación como adyuvantes en el tratamiento de algunas enfermedades. En la mayoría de las ocasiones se recomienda la realización de estudios más extensos. Los campos donde más se han estudiado se comentan a continuación:

#### *4.1 Diarrea*

Las diarreas son alteraciones que reducen la absorción de líquidos y nutrientes. Actualmente hay un elevado número de estudios que apoyan la teoría de que los probióticos ejercen un efecto beneficioso en éstas. La mayoría pueden originarse por una infección viral, aunque también puede deberse a la acción de toxinas bacterianas.<sup>10</sup>

La etiología de la diarrea aguda es mayoritariamente de origen infeccioso y, dentro de las diarreas infecciosas, en la infancia predominan las causas virales.<sup>10</sup> La diarrea infecciosa en niños es el área más ampliamente investigada para el uso de los probióticos. A pesar de la variabilidad entre los probióticos estudiados, la dosis y la duración del tratamiento, todas las revisiones llegan a la conclusión de que los probióticos, coadministrados con un tratamiento estándar de rehidratación, producen una disminución del tiempo de duración de la diarrea aguda.<sup>11</sup>

Los probióticos que mejor evidencia han mostrado son el *L. reuteri*, *L. rhamnosus* GG, y *Sacharomyces boulardii* siendo útiles para reducir la severidad y duración de la diarrea infecciosa aguda infantil. *L. casei* la cepa GG y una mezcla de probióticos comercializada podrían ser particularmente eficaces para la diarrea por rotavirus.<sup>12</sup>

Además, varios metanálisis sugieren que estos probióticos son seguros y eficaces, siendo más útiles si se ingieren al inicio, y no una vez que ésta ya está instaurada.<sup>10</sup> Sin embargo, la evidencia que



## Uso de los probióticos desde la farmacia comunitaria

proviene de estudios sobre gastroenteritis virales es más convincente que la evidencia que surge de las infecciones bacterianas o parasitarias.<sup>4</sup>

Otro tipo de diarrea es la del viajero. El agente causante más común en nuestro entorno es *E. coli*, que resulta habitualmente de la ingesta de agua no potable o alimentos contaminados por falta de higiene o por una incorrecta manipulación.<sup>10</sup> Entre los datos más novedosos se encuentra un metaanálisis sobre 12 ensayos clínicos según el cual hay ciertas cepas, *S. boulardii*, LGG y una mezcla de cepas (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. bifidum*, *S. thermophilus*), con las que se observa un efecto beneficioso.<sup>12</sup>

Por último tenemos la diarrea asociada a antibióticos. Es un problema común, ya que casi todos los antibióticos administrados oralmente (sobre todo, si son de amplio espectro) pueden desencadenar un desequilibrio en la microbiota intestinal, de forma que se favorece la proliferación de patógenos y se reduce la capacidad de fermentación del colon, lo que da lugar a la consiguiente diarrea.<sup>10</sup>

Se realizó un metanálisis con *S. boulardii* en la prevención de este tipo de diarrea y se llegó a la conclusión de que *S. boulardii* reduce el riesgo de la diarrea asociada a antibióticos comparado con un placebo. Este metanálisis confirma los resultados de dos anteriores que incluían *S. boulardii* y especies de *Lactobacillus*. Posteriormente *S. boulardii* pasaría a ser comercializado en España. También se encontraron resultados favorables para *L. rhamnosus* GG, *L. casei*, *L. bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*.<sup>4,11</sup>

A pesar de estos resultados, el uso juicioso de los antibióticos debe ser lo primero a tener en cuenta en este tipo de diarrea.

### 4.2 Erradicación de *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* es una bacteria Gram-negativa con forma de espiral que crece en la capa mucosa del interior del estómago. Es un importante factor de riesgo de úlcera péptica, úlceras de estómago e intestino delgado superior, cáncer de estómago y linfoma gástrico del tejido linfoide asociado con la mucosa, así como con un riesgo menor de adenocarcinoma esofágico.<sup>14</sup>

Los probióticos han sido investigados en los últimos años en el tratamiento erradicador de *H. pylori*, prevención y disminución de efectos secundarios asociados del tratamiento.<sup>15</sup> *Lactobacillus reuteri* posee una proteína de superficie que inhibe la unión de *H. pylori* a los receptores de glicolípidos de membrana, lo que da lugar a una competencia por el receptor que impide la colonización por *H. pylori*.<sup>16</sup>





En cuanto a la eficacia, estudios publicados recientemente<sup>16</sup> describen que la adición de yogur con *Lactobacillus* y bifidobacterias a la triple terapia mejora significativamente la tasa de erradicación (93% vs 78%). Además se ha verificado que la utilización de *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus spp* y *Saccharomyces boulardii* previenen la aparición de efectos secundarios e incrementa la tasa de erradicación.<sup>16</sup>

Además se ha visto que *Streptococcus salivarius* ha demostrado una capacidad contra la colonización del estómago por parte del *H. pylori*.<sup>16</sup>

La siguiente tabla recoge datos de algunas otras publicaciones donde se ha estudiado la eficacia de probióticos en los usos citados:<sup>15</sup>

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>Probiótico</b>	<b>Conclusiones</b>
<i>Duman 2005</i>	<i>N=389</i>	<i>S.boulardii</i>	<i>Reducción de la incidencia de diarrea (50%)</i>
<i>Sykora 2005</i>	<i>N=86</i>	<i>L. casei /14 días</i>	<i>Disminuye síntomas</i>
<i>Myllyluoma 2005</i>	<i>N=338</i>	<i>LGG+B. brevel 3s</i>	<i>Mejora tolerancia vs. Tratamiento erradicador</i>
<i>Lionetti 2007</i>	<i>N=40</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>Disminuye síntomas GI</i>
<i>Lou 2007</i>	<i>N=68</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>Altera microbiota intestinal y mejora síntomas</i>
<i>Francavilla 2008</i>	<i>N=40</i>	<i>L. reuteri / 4s</i>	<i>Reduce carga HP intragástrica Disminuye síntomas dispépticos No diferencia tasas erradicación</i>

En población infantil, Szajewska H et al. (2010)<sup>17</sup> revisaron el uso de *Saccharomyces boulardii* como adyuvante al tratamiento erradicador de *H. pylori*. Evaluaron 5 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con 1.307 pacientes (entre ellos 90 niños). Se vio que aumentaba la tasa de erradicación y disminuían los efectos colaterales del tratamiento, especialmente la diarrea (53%).<sup>17</sup>

En 2007, Tong et al.<sup>17</sup> realizaron un metanálisis, con 141 ensayos clínicos controlados y un total de 1.671 pacientes, la erradicación de *H pylori* con triple terapia más probióticos fue del 83.6% frente a un 74.8% sin probióticos; los efectos secundarios eran de 24.7% frente a 38.5% sin adición de





## Uso de los probióticos desde la farmacia comunitaria

probióticos. Las cepas más usadas son *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y mezclas de probióticos.<sup>18</sup>

En pacientes pediátricos se comparó la triple terapia habitual añadiendo probióticos al tratamiento (*L.casei*, *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *S. boulardii*) frente a placebo. Los resultados son contradictorios ya que se objetiva mejoría en la tasa de erradicación y en disminución de efectos adversos del tratamiento, pero en otros sólo se observa la mejora en efectos adversos. Además no pueden extrapolarse los datos de pacientes adultos a la población pediátrica.<sup>17</sup>

Autor	Nº pacientes (N)	Probiótico	Conclusiones
Gottelannnd (2005)	N=141	I: Lanzoprazol+Claritromicina II: <i>L. acidophilus</i> III: <i>S. boulardii</i>	Erradicación I: 66% II: 6% III: 12%
Sykora (2005)	N=86	Omeprazol/Claritromicina/ Amoxicilina OCA+ <i>L. casei</i>	Erradicación 57% vs 85%
Lionetti (2006)	N=40	<i>L. reuteri</i>	Menos efectos secundarios
Hurduc (2009)	N=90	<i>S. boulardii</i>	93% vs 80% Menos efectos secundarios

### 4.3 Síndrome de Intestino Irritable (SII)

El SII no es una enfermedad como entidad nosológica en sí, sino como un grupo de síntomas que generalmente ocurren simultáneamente de forma crónica, con afectación al colon; estos síntomas incluyen: dolor abdominal, distensión abdominal y diarrea, estreñimiento, o bien una combinación entre diarrea y estreñimiento.<sup>19</sup>

La mayoría de los estudios con probióticos sugieren que posiblemente *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *E. coli* DSM 17252, tienen beneficios en el tratamiento del SII. Además existen estudios que han demostrado controlar los síntomas del SII usando probióticos con múltiples especies. Dos ensayos clínicos usan la combinación de múltiples especies de probióticos (*L.*



*rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* y *Propionibacterium freudenreichii* subsp *shermanii* JS) durante varios meses demostrando disminuir síntomas de forma significativa.<sup>20</sup>

*Lactobacillus plantarum* 299 ha demostrado su eficacia en dos estudios; el primero en 40 pacientes con SII a los que se administró placebo o probiótico durante 4 semanas, tras este periodo los pacientes tratados con probiótico mejoraron el dolor abdominal y se vio una tendencia hacia una mejor consistencia de las heces. El otro estudio, en la India, realizado en 214 pacientes demostró su eficacia en alivio de dolor e hinchazón de los pacientes (Ducrotté et al, 2012).<sup>21</sup>

En una reciente publicación, la combinación de cepas *Lactobacillus plantarum* (CECT 7484 y 7485) y una de *Pediococcus acidilactici* (CECT 7483), demostró mejorar la calidad de vida asociada a los síntomas del SII a las 6 semanas de tratamiento.<sup>22</sup>

#### 4.4 Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Es un conjunto de enfermedades que afecta al tubo digestivo provocando procesos inflamatorios crónicos. Comprende principalmente Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC).

Los síntomas se presentan en forma de brotes, que suceden en intervalos más o menos largos dependiendo de la gravedad y del tratamiento que esté realizando.<sup>23</sup>

Actualmente, además de la terapia farmacológica habitual, se realiza la administración suplementaria de probióticos.<sup>23</sup> Esto se debe a que además de todas las acciones que los probióticos ejercen sobre el sistema inmunitario intestinal, también pueden ejercer efectos intestinales claramente antiinflamatorios.<sup>24</sup>

La administración de probióticos como *L. rhamnosus* GG a niños con EC disminuyó la permeabilidad de la mucosa intestinal; si el probiótico administrado era *Saccharomyces boulardii*, se controlaban los síntomas del brote agudo y se reducía la tasa de recidiva a largo plazo.<sup>26</sup>

Mientras que en la CU y en la reservoritis la utilidad de determinados probióticos parece establecida, éstos no parecen tener ningún beneficio en la EC.

Otras evidencias científicas son los metanálisis llevados a cabo por:

- Isaacs et al. (2008)<sup>15</sup> analizaron 30 estudios, concluyendo que podría haber un beneficio en pacientes seleccionados con CU. También destaca que hay que tener precaución al usar microorganismos en pacientes con enfermedades severas, ya que existe riesgo incrementado de sepsis.



- Meijer et al. (2011)<sup>15</sup> analizaron 22 estudios sobre el efecto de probióticos en la EC, la CU y la reservoritis. La revisión aportó la acción en la inducción de la remisión en la CU. En los últimos 3 años se ha visto una evidencia más sólida en la eficacia de probióticos como adyuvante.
- Haller et al. (2011)<sup>15</sup> incluyeron 22 estudios sobre EII concluyendo evidencia clínica de efectividad en EII con dos probióticos: *E. coli* Nissle 1917 y una mezcla de 8 cepas patentadas.
- Cain AM et al. (2011)<sup>15</sup> revisaron 23 estudios concluyendo que el ácido láctico producido por probióticos no mejora pacientes operados de EC; aunque en CU podría haber menos recaídas si se asocia al tratamiento estándar e incluso inducir la remisión (aunque se necesitan estudios con muestras mayores que lo confirmen).<sup>15</sup>

#### 4.5 Enterocolitis necrotizante (ECN)

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un problema grave que afecta a los recién nacidos prematuros (RNP) de bajo peso al nacer. La patogénesis de la ECN es desconocida pero entre los factores predisponentes se mencionan prematuridad, asfixia e isquemia neonatal, colonización por bacterias patógenas y alimentación con fórmulas artificiales.<sup>25</sup>

El uso de probióticos en prematuros parece que reduce el reservorio intestinal de especies patogénicas, mejoran la tolerancia de la nutrición enteral, y así reducen la utilización de soporte parenteral, incrementa la barrera mucosa intestinal a bacterias y a los productos bacterianos y autorregulan el flujo sanguíneo intestinal.

Tras una búsqueda sistemática en la literatura y revisión de estudios hemos llegado a plantear una serie de recomendaciones en el uso de los probióticos en prematuros.

- El uso de los probióticos debería considerarse fuertemente en el cuidado del prematuro por debajo de 32 semanas de gestación y con un peso inferior a los 1500 gramos.
- Aunque se haya visto que el balance beneficio-riesgo-coste es favorable, es necesario realizar una estrecha monitorización con el uso rutinario de los probióticos.

En cuanto al tipo de cepa, dosis, inicio y duración los datos recogidos son los siguientes:

- Las especies de probióticos más utilizadas en el recién nacido pretérmino son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, dada la similitud con la flora intestinal en este grupo de edad. Sin



embargo, no se dispone de evidencia actual para recomendar una en concreto. La mayoría de los estudios han demostrado mayor eficacia utilizando una combinación de varias cepas.

- La dosis recomendable que sea única de  $3 \times 10^9$  UFC/día para neonatos con una edad gestacional inferior a las 32 semanas. Aunque se ha demostrado eficacia y seguridad en algunos ensayos clínicos realizados a prematuros de extremado bajo peso al nacimiento, la mayoría de los ensayos clínicos incluyen a pretérminos con una edad gestacional inferior a las 37 semanas y menores de 2500 gramos. Por lo tanto, los datos no son extrapolables a menores de 1000 gramos. Si el neonato tiene un peso inferior a los 1000 gramos consultar cambio de dosis (Algunos autores sugieren una dosis de  $1,5 \times 10^9$  ).
- El comienzo de la toma de los probióticos se realiza cuando el prematuro pueda iniciar alimentación enteral, preferible en los 7 primeros días de vida. Respecto a la continuidad del tratamiento puede ser entorno a 35 semanas o hasta el alta.
- Respecto a las precauciones a tener en cuenta; no ofrecer el suplemento con probióticos si hay enfermedad aguda tipo sepsis, NEC o asfixia perinatal.<sup>26</sup>

#### 4.6 Intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa se debe a la ausencia (total o parcial) de lactasa en las microvellosidades intestinales. La ausencia de lactasa intestinal puede ser primaria o secundaria.

Microorganismos como *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, que forman parte del cultivo iniciador del yogur, contribuyen a la digestión de la lactosa tanto en el momento de la fermentación como en el de la ingesta, por medio de la producción de lactasa, enzima englobada en el conjunto que componen la betagalactosidasa.<sup>10,27</sup>

A parte de las especies del yogur, hay otras cepas probióticas pertenecientes a otras especies como *Bifidobacterium longum*, el cual se vio en un estudio que reducía los niveles de producción de hidrógeno espirado y de las flatulencias.<sup>28</sup> Además, también aumentaba los niveles de betagalactosidasa en las heces y aliviaba los síntomas de la intolerancia a la lactosa.<sup>29</sup>

Hay otras bacterias como *Eubacterium halii* y *Anaerostipes cacca*, que participan en su metabolismo, convirtiendo el lactato junto con el acetato en butirato, el cual se ha visto que es beneficioso para la salud colónica.<sup>29</sup>



#### 4.7 Alergias, enfermedades atópicas y respuesta inmune

La alergia es un proceso que se desencadena por una respuesta exagerada del sistema inmune, convirtiéndose en algo perjudicial para el paciente.<sup>30</sup>

Se han observado enfermedades atópicas cuando se altera la composición intestinal, con menor relación de bifidobacterias. Actualmente en los países desarrollados hay una menor exposición a los microorganismos (por la concienciación de la higiene), esto puede provocar una colonización y desarrollo inadecuados de la flora intestinal, junto con una maduración incompleta del sistema inmune (SI).<sup>31</sup> Del mismo modo, se ha visto que determinadas bacterias, así como algunos de sus metabolitos, son capaces de acabar estimulando el SI de una u otra manera; por ejemplo la bacteria *Bacteroides fragilis* (Mazmanian, Round et al., 2008)<sup>32</sup>, por medio de su polisacárido-A, dota al huésped de capacidad antiinflamatoria.<sup>32</sup>

Los probióticos ayudan en la respuesta inmune bien inhibiendo patógenos, bien por homeostasis de la mucosa, o bien por efecto inmunomodulador.<sup>32</sup> Así, en estudios efectuados con niños con eccema atópico a los que se administró *Bifidobacterium lactis* Bb12 y *Lactobacillus casei* GG se ha observado una clara mejoría, con la práctica desaparición del eccema a los dos meses; ello se asoció con una disminución de los marcadores inflamatorios relacionados con la alergia. En otros estudios también en niños con dermatitis atópica o elevada probabilidad de presentarla, la toma de *Lactobacillus rhamnosus* GG indujo un aumento en suero de IL-10 y produjo una disminución en la frecuencia de aparición del eccema.<sup>24</sup>

Se ha visto además que diferentes probióticos estimulan la inmunidad innata mediante la liberación de TNF- $\alpha$ , IL-6, óxido nítrico, IL-12 o IFN-gamma. Los estudios más importantes son los efectuados administrando vía oral probiótico (forma natural de que las bacterias interactúen con el SI).<sup>24</sup> El tratamiento con *B. lactis* HN019, *L. rhamnosus* HN001, *L. johnsonii* La1 o *L. GG* produce un aumento de linfocitos totales, CD4, CD25 y linfocitos citolíticos naturales, de la capacidad fagocitaria de mononucleares y polimorfonucleares, de la actividad antitumoral NK y de la actividad bactericida.<sup>24</sup>

Igualmente, se ha producido inmunomodulación en pacientes sanos tratados vía oral con *L. gasseri* PA16/8, *B. longum* SP07/3 y *B. bifidum* MF20/5, vitaminas y minerales; en ellos ha habido un aumento de todas las células inmunitarias, esto implicaría por ejemplo la menor duración e intensidad de los síntomas de un resfriado común.<sup>24</sup>



Asimismo, se han observado efectos inmunomoduladores por parte de los probióticos, con activación de fagocitosis y de células NK. No obstante, los efectos inmunomoduladores dependen del estado inmunitario que tenga el individuo de manera basal.<sup>24</sup>

En estudios<sup>24</sup> en individuos sanos a los que se ha administrado conjuntamente *Salmonella typhi* atenuada vía oral, y leche fermentada con *L. acidophilus* y bifidobacterias, se da un aumento de la secreción de IgA específica.

En enfermos, la mayoría de los estudios<sup>24</sup> se centran en la diarrea infecciosa infantil; el consumo de *B. bifidus* y *S. termophilus* o *L. rhamnosus* GG reduce el riesgo de diarrea nosocomial y gastroenteritis por rotavirus (asociado con la estimulación de la inmunidad humoral inespecífica y específica). Por ello se postula que *L. rhamnosus* GG, podría utilizarse como potenciador de la vacuna frente al rotavirus, ya que inducen un aumento de la seroconversión. A todo este proceso le acompaña una disminución de la excreción fecal del virus. El efecto sobre otras enfermedades infecciosas es prometedor, pero no se tienen aún evidencias tan significativas como en la patología citada.<sup>24</sup>

#### 4.8 Mastitis

Las mastitis consisten en la inflamación de uno o varios lóbulos de la glándula mamaria, acompañada o no de infección.<sup>35</sup> Las mastitis se manifiestan por dolor intenso y signos inflamatorios, acompañados de síntomas generales similares a los de la gripe.

La mastitis se produce básicamente por una alteración de las bacterias existentes en la glándula mamaria. Se ha propuesto el uso de probióticos los cuales consisten en bacterias como lactobacilos presentes habitualmente en la leche materna pero que en una situación de mastitis no se encuentran o están muy disminuidos. Según diversos investigadores, el tratamiento exclusivamente con lactobacilos está indicado en los casos de mastitis leve o moderada, mientras que cuando la dolencia es más grave es preferible la acción combinada con antibióticos compatibles con la lactancia.<sup>34</sup>

Las últimas publicaciones han propuesto que el mecanismo de acción de los probióticos en la mastitis radica en la capacidad de algunos lactobacilos de migrar, una vez colonizan en el intestino de la madre lactante, hasta la glándula mamaria mediante una vía endógena asociada a unas células a través de la ruta entero-mamaria. Concretamente los estudios se han realizado con cepas de *L. salivarius* y *L. fermentum*.<sup>34</sup>





## Uso de los probióticos desde la farmacia comunitaria

Una vez allí, los lactobacilos son capaces de desplazar el sitio de unión a los estafilococos, estreptococos y corynebacterias (aumentados durante la mastitis) que son los que están ocasionando la infección-inflamación en la mama. Otros mecanismos que pueden ayudar a revertir esta mastitis es la modulación del sistema inmune: activando las células “natural killer” (NK), las células T, así como la inducción de determinadas citoquinas cuya acción fundamental es la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citoquinas pro-inflamatorias y otras anti-inflamatorias; normalmente los microorganismos probióticos producen las del tipo anti-inflamatorio y por lo tanto favorecen este efecto frente a los microorganismos patógenos que producen la reacción contraria (inflamación).<sup>34</sup>

### 4.9 Enfermedades urogenitales

Las infecciones de uretra, periuretra, vejiga, riñón, vagina y cérvix no de transmisión sexual son altamente prevalentes y se estima que afectan en el mundo a más de un billón de personas al año.

Evidencias científicas, demuestran la efectividad de la administración de probióticos frente a situaciones clínicas o infecciones en el tracto urogenital.

Estudios *in vitro*<sup>35</sup> muestran que ciertas especies de *Lactobacillus* presentes en la microbiota vaginal tienen efecto protector por la producción de peróxido de hidrógeno con actividad microbicida contra patógenos que alteran este microambiente. El bajo número o ausencia de estas bacterias está asociado con un incremento en la colonización de uropatógenos como *E.coli*, así como bacilos gram-negativos anaerobios asociados con vaginosis por lo general *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* y otros.<sup>35</sup>

La administración por vía oral y/o vaginal de *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus* GG o *L. fermentum* ha demostrado ser seguro y reducir el riesgo de infecciones del tracto urinario, vaginosis bacteriana, vulvovaginitis por *Candida* y enfermedades de transmisión sexual causadas por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

Otros estudios *in vitro*<sup>36</sup> han demostrado que *L.rhamnosus* GR-1 fue el mejor de 34 cepas de lactobacilos en cuanto a células uroepiteliales transicionales, exclusión competitiva de patógenos y producción de inhibidores del crecimiento de uropatógenos.

Otro estudio<sup>36</sup> aplicado a 55 mujeres con las cepas *L. rhamnosus* GR-1 y B-54, redujo la principal incidencia de UTI en un 79%. Además demostraron que la administración de la cepas como supositorio vaginal después del tratamiento con agentes antimicrobiales, disminuía la velocidad de recurrencia a 21% comparado con el 47% en el grupo control.<sup>36</sup>





También se reporta que la administración oral diaria de *L.rhamnosus* GR-1 y *L.fermentum* RC-14 y *L. crispatus* CTV-05 mejoró la flora vaginal, lo cual disminuyó el conteo de levaduras y coliformes. Más ensayos han demostrado la habilidad de estas cepas para prevenir infecciones de repetición.<sup>36</sup>

Dentro del campo de la urología, está siendo un aspecto novedoso el uso de la posible aplicación de probióticos, especialmente de la cepa *L.casei* shirota, para la reducción de las recurrencias del cáncer de vejiga, como así lo demuestran dos ensayos clínicos aleatorizados y un ensayo caso-control realizado en Japón. El mecanismo de acción en este campo es desconocido, si bien se barajan tanto un mecanismo inmunomodulador como la reducción de la formación de mutágenos y carcinógenos.<sup>36</sup>

#### 4.10 Salud bucodental

En estos últimos años se han comenzado a usar los probióticos como tratamiento de la salud bucal. Los probióticos útiles para la salud bucal deben tener la capacidad de adherirse a la pared dental y colonizar la placa o “biofilm” dental, que está formada por bacterias aerobias y anaerobias inmersas en una red de polímeros salivales. Otra de las características que los probióticos beneficiosos para la salud bucal deben tener es la de no fermentar los hidratos de carbono porque dicha fermentación disminuiría el pH local y facilitaría las caries.<sup>10</sup>

En cuanto a las **caries**, los estudios se han dirigido básicamente a la reducción de los niveles salivares de *Streptococcus mutans*, un agente patógeno cuya actividad cariogénica está bien documentada. Las primeras investigaciones<sup>11</sup> relacionaron este patógeno con una cepa de lactobacilos, *Lactobacillus rhamnosus* GG. En este caso los resultados no mostraron una reducción estadísticamente significativa del microorganismo patógeno. Sin embargo, estudios<sup>11</sup> posteriores observaron que se producía un aumento de los lactobacilos orales, lo cual podría ser un precursor de caries ya que acidifican el medio y producen la disolución de tejidos duros. Otro microorganismo estudiado en la prevención de la caries fue *Lactobacillus reuteri*, con el que sí que se obtuvieron resultados significativos. También se observó el efecto de los probióticos derivados de bifidobacterias sobre la microbiología oral. En concreto, se estudiaron *Bifidobacterium animalis* y *Bifidobacterium lactis*, obteniéndose resultados significativos en la reducción de *S. mutans* aunque no en la disminución de lactobacilos orales.<sup>11</sup>

La **enfermedad periodontal** es una enfermedad infecciosa progresiva que destruye los tejidos de soporte alrededor de los dientes incluyendo el hueso alveolar. Aunque el desconocimiento en cuanto a probióticos es mayor que en el caso de las caries, diversos estudios obtuvieron resultados



## Uso de los probióticos desde la farmacia comunitaria

favorables para *Weisella cibaria*, *L. brevis* y *Tannerella forsythia*. Hay otros como *L. salivarius* para el que se encontraron buenos resultados en grupos de fumadores. Dos cepas patentadas de *L. reuteri* pasarían a ser el primer probiótico formulado específicamente para combatir la enfermedad periodontal.<sup>11, 37, 40</sup>

*Candida albicans* es la causa más común de las infecciones fúngicas orofaríngeas y orales. Se encontraron resultados favorables para *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705 y *Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii* JS. Sin embargo, no se sabe si la disminución del patógeno derivaba de un aumento en la salivación en los consumidores de probióticos, o de la propia cepa.<sup>11</sup>

La **halitosis** está causada por un número de sustancias volátiles, las cuales se originan en la orofaringe o en el aire alveolar expirado. En este campo también se han realizado muy pocos estudios, para comprobar si el uso de probióticos podría reducir los niveles de compuestos volátiles sulfurados. Se han estudiado cepas de *S. salivarius*, *W. cibaria* y *L. salivarius*, para los que sí se han obtenido resultados significativos de reducción de estos compuestos.<sup>11</sup>

### 5. Discusión

Las estrategias sobre investigación de prebióticos parece que han ido encaminadas, en primer lugar, a la modificación de la microbiota intestinal en aquellos individuos con problemas asociados. Es por ello que hemos encontrado un gran número de estudios centrados en patologías del sistema gastrointestinal como diarrea, síndrome de intestino irritable, enterocolitis necrotizante etc.

Sin embargo, hoy en día, está surgiendo una revolución con el uso de los probióticos ya que se han realizado estudios con evidencias científicas en patologías de otra índole como mastitis, vulvovaginitis o salud bucodental.

También se están aunando esfuerzos en investigación básica en la selección de microorganismos con propiedades funcionales favorables para el ser humano. Por último, los científicos deben hacer hincapié en el escrutinio de nuevas especies beneficiosas y en la restitución específica de defectos identificados en situaciones patológicas con el objetivo final de promover un impacto positivo en la población.



## 6. Conclusiones

- La implicación de la microbiota intestinal en la patogenia de diversas patologías y su aplicación en la práctica clínica habitual con el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos ha cobrado un inusitado interés en los últimos años.
- Hay datos científicos suficientes y concluyentes de que determinadas cepas de probióticos son inocuas para el consumo humano y pueden conferir al huésped algunos beneficios para la salud.
- Hay que considerar que los diferentes probióticos presentan distintas estrategias de acción, resistencia, capacidad de colonización y, por tanto, no tienen la misma eficacia clínica. Por ello, hay que considerar que sus efectos son específicos de cepa y no están indicados para las mismas situaciones. No se puede extrapolar estos beneficios a otras cepas sin la experimentación correspondiente.
- Entre los beneficios para la salud por los que se pueden aplicar los probióticos se incluyen afecciones tales como infecciones gastrointestinales, ciertos trastornos intestinales, alergias, infecciones urogenitales, salud de la mujer algunos de ellos más estudiados y otros más novedosos.
- Además, están surgiendo datos que indican que personas sanas pueden tomar probióticos como medio de prevenir ciertas enfermedades y modular la inmunidad del huésped.



## 7. Bibliografía

- <sup>1</sup> Philip A. Mackowiak. Recycling Metchnikoff: Probiotics, the Intestinal Microbiome and the Quest for Long Life. Front Public Health [Internet]. 2013 [Cited 15 May 2015]; 1: 52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859987/>
- <sup>2</sup> Martínez López M, Pacho Jiménez S, Vicario González S. Probióticos: Potencial Para Prevenir y Curar. RCCV [Internet]. 2007 [Citado el 15 Mayo 2015]; 1 (2): pp. 573- 583. Disponible en: <http://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/view/RCCV0707230573A>
- <sup>3</sup> Danone [Internet]. Barcelona, España: Danone España [Citado el 13 Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.danone.es/conoce-danone/nuestra-historia/un-paseo-por-danone/>
- <sup>4</sup> Guarner F, Khan G. A, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A et al. Probióticos y prebióticos. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología [Internet]. 2011, Oct. [Citado el 22 Mayo 2015]: pp. 1- 29. Disponible en: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics\\_NEW%20FINAL\\_sp.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012%20Probiotics_NEW%20FINAL_sp.pdf)
- <sup>5</sup> Centro de Referencia Para Lactobacilos [Internet]. Tucumán, Argentina: Cerela Conicet [Citado el 19 Abril 2015]. Disponible en: [www.cerela.org.ar/ciencia/probioticos.htm](http://www.cerela.org.ar/ciencia/probioticos.htm)
- <sup>6</sup> López-Brea M y Domingo D. Antibioticoterapia con probióticos. Rev Esp Quimioterap [Internet]. 2007, Jun. [Citado el 9 Abril 2015]; 20(2): pp. 170-181. Disponible en: [http://seq.es/seq/0214-3429/20/2/lopez\\_brea\\_revision1.pdf](http://seq.es/seq/0214-3429/20/2/lopez_brea_revision1.pdf)
- <sup>7</sup> Burrell ML, Cararach Tur M. Controversias: Apoyo de los Probióticos. Grupo Pileje [Citado en Abril 2015].
- <sup>8</sup> Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Efectos Clínicos de los Probióticos: Qué Dice la Evidencia. Rev. Chill Nutricional. 2012; 39 (1): pp. 98- 110.
- <sup>9</sup> Tormo Carnicé L. Probióticos. Concepto y mecanismo de acción. Rev An Pediatr [Internet]. 2006, Abr. [Citado el 18 Abril 2015]; 4(1): pp 30-41. Disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/linkresolver/probioticos-concepto-mecanismos-accion/13092364/>
- <sup>10</sup> Curso de formación online [Internet]. Probioticoterapia en Gastroenterología - Probioticoterapia en el adulto – módulo III. [Citado en Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/tema/formate>
- <sup>11</sup> Iniesta M, Zurbriggen M, Montero E, Herrera D. Los Probióticos y Sus Beneficios Terapéuticos. Periodoncia y Osteointegración. 2011; 21 (3).
- <sup>12</sup> Pérez Moreno J, Martínez López AB, Álvarez Calatayud G, Sobrino Baladrón A, Martínez López C. Empleo de probióticos en la diarrea aguda infantil y en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos. Nutr Hosp [Internet]. 2013 [Citado 20 Mayo 2015] 28 (1). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v28s1/14\\_talleres\\_pediatria02.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v28s1/14_talleres_pediatria02.pdf)
- <sup>13</sup> Guarner F, Moya A, Cabré E, Álvarez G, Soriano G. V Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud: Evidencia Científica. SEPyP. 2014; pp. 6- 18.
- <sup>14</sup> Instituto Nacional del Cáncer. *Helicobacter pylori* y el cáncer [Internet]. EEUU: Instituto Nacional del Cáncer. [Citado el 20 Abril de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germen-infeciosos/hoja-informativa-h-pylori#q1>
- <sup>15</sup> Curso de formación online [Internet]. Probioticoterapia en Gastroenterología - Probioticoterapia en el adulto – módulo II. [Citado en marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/tema/formate>
- <sup>16</sup> Curso de formación online [Internet]. Probioticoterapia en Gastroenterología – Generalidades”. [Citado en marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/tema/formate>
- <sup>17</sup> Curso de formación online [Internet]. Probioticoterapia en Gastroenterología - Probioticoterapia en el niño – módulo I. [Citado en marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/tema/formate>
- <sup>18</sup> El Probiótico. Curso de formación online: “Empleo de probióticos y prebióticos en pediatría” [Internet]. Barcelona, España. [Citado el 20 marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/tema/formate>
- <sup>19</sup> Gómez Álvarez D. et al. Síndrome de intestino irritable: una perspectiva actualizada. MedUNAB [Internet]. 2008, Abr.



[Citado 13 Abril 2015]; 11 (1): pp. 50- 54. Disponible en: <http://132.248.9.34/hevila/Medunab/2008/vol11/no1/7.pdf>  
Consultado Mayo 2015

<sup>20</sup> El Probiótico. Evidencia y práctica clínica de los probióticos para el profesional de la salud [Internet]. Barcelona, España. [Citado el 23 Mayo 2015]. Disponible en <http://www.elprobiotico.com/empleo-de-probioticos-y-prebioticos-en-pediatria/#16>

<sup>21</sup> Protransitus [Internet]. Barcelona, España. [Citado el 29 Enero 2015]. Disponible en: <http://www.protransitus.es/Protransitus-Monografía.html>

<sup>22</sup> Lorenzo-Zúñiga et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. World J Gastroenterol [Internet]. 2014, Jul. [Cited 15 March 2015]; 20(26): pp. 8709–8716. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4093724/>

<sup>23</sup> Unidad Integral de Enfermedad Inflamatoria Intestinal [Internet]. Madrid, España: CMED [Citado el 24 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.cmed.es/enfermedad-inflamatoria-intestinal.php>

<sup>24</sup> Curso on-line de Formación Continuada [Internet]. “Los probióticos: una visión de 360°, Módulo BION-I”. [Citado el 23 Marzo 2015]. Disponible en <http://www.probioticos360.com>

<sup>25</sup> Forero-Gómez J y Vera-Cala M. Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino. Medicina Unab. 2005; 8(1): pp. 5-10.

<sup>26</sup> González de Dios J y González Muñoz M. Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro; to nec or not to nec?, esta es la pregunta. Rev Nutrición hospitalaria. 2013; 28(6): pp. 2115-2123.

<sup>27</sup> Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Requena T. Probióticos en la Salud Humana. Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación [Internet]. 2012 [Citado 23 Mayo 2015]: pp. 1- 13. Disponible en: [http://www.sepye.es/pdf/probioticos\\_y\\_Salud\\_humana\\_sepye2012.pdf](http://www.sepye.es/pdf/probioticos_y_Salud_humana_sepye2012.pdf)

<sup>28</sup> Rabin Medical Center. The Effect of Probiotics on Lactose Intolerance (PLI) [Internet]. 2012 [Cited 23 May 2015]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01593800>

<sup>29</sup> J. Vonk R, A.R. Reckman G, J.M. Harmsen H, G. Priebe M. Probiotics and Lactose Intolerance. INTENCH [Internet]. 2012 [Cited 23 May 2015]. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/39620.pdf>

<sup>30</sup> Zubeldía JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent C. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. 2012 [Citado el 27 Marzo 2015]. ISBN: 978-84-92937-15-8.

<sup>31</sup> Curso on-line de Formación Continuada [Internet]. Los probióticos: una visión de 360°, Módulo BION-II. [Citado en marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.probioticos360.com>

<sup>32</sup> Robles Alonso V, Guarner Aguilar F. El sistema Inmune de las Mucosa. Rev El Probiótico [Internet]. 2014. [Citado el 19 de Marzo 2015]; pp. 1- 7. Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/tema/formate>

<sup>33</sup> Fuentes Fernández L. Microbiota de la leche, potencial en la enfermedad. 2013; 69(1): pp.1- 14.

<sup>34</sup> Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L y Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado. Rev Acta pediátrica en España. 2009; 67(21): pp. 77-84.

<sup>35</sup> Álvarez Calatayud G, Azpiroz F. Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. Rev Nutrición hospitalaria. 2015; 31(1): pp. 59-63.

<sup>36</sup> Pérez-Leonard H. *Lactobacillus* probióticos: sustancias naturales bioactivas para la prevención de infecciones urogenitales. Rev Biotecnología. 2006;10(1): pp. 6-13.

<sup>37</sup> Vicario Juan, M. *Lactobacillus reuteri Prodentis* como agente probiótico en la salud periodontal. Tesis Doctoral [Internet]. 2012, Abr [Consultado Abril 2015]. Disponible en: [http://www.tdr.cesca.es/bitstream/handle/10803/83932/Tesi\\_M%C3%B3nica\\_Vicario\\_Juan.pdf?sequence=1](http://www.tdr.cesca.es/bitstream/handle/10803/83932/Tesi_M%C3%B3nica_Vicario_Juan.pdf?sequence=1)

<sup>38</sup> Muñoz Salas K , Alarcón Palacios M. Efecto de los Probióticos en las Condiciones Periodontales. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil.Oral, 2010; 3(3): pp. 136-139.