



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**PROBIÓTICOS Y SU PAPEL EN LA
DEFENSA INMUNITARIA**

Autor: Rocío Trillo Osuna

Tutor: Ana María Cosín Borobio

Convocatoria:02/2018



ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1. ANTECEDENTES.....	3
2.2. CONCEPTO ACTUAL DE PROBIÓTICO	4
2.3. PREBIÓTICO Y SIMBIÓTICO.....	5
2.4. TIPOS DE PROBIÓTICOS.....	6
2.5. TRACTO GASTROINTESTINAL Y MICROBIOTA.....	6
2.6. SU PAPEL EN LA MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO	8
3. OBJETIVOS	10
4. METODOLOGÍA	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
5.1. USO DE PROBIÓTICOS COMO MODULADORES DEL SISTEMA INMUNE.....	10
5.1.1. <i>Diarrea</i>	11
5.1.2. <i>Enterocolitis necrotizante</i>	11
5.1.3. <i>Enfermedad hepática grasa no alcohólica</i>	11
5.1.4. <i>Intolerancia a la lactosa</i>	12
5.1.5. <i>Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)</i>	12
5.1.6. <i>Síndrome del Intestino Irritable (SII)</i>	13
5.1.7. <i>Alergias</i>	13
5.1.8. <i>Estreñimiento</i>	14
5.1.9. <i>Vacunación y virus Influenza</i>	14
5.1.10. <i>Helicobacter pylori y cáncer</i>	14
5.1.11. <i>Mastitis</i>	15
5.1.12. <i>Enfermedades urogenitales</i>	15
5.1.13. <i>Salud bucodental</i>	15
5.1.14. <i>Estrés</i>	16
5.2. VIABILIDAD	17
5.3. SEGURIDAD.....	17
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19



1. RESUMEN

Desde hace ya algunos años, el concepto de probiótico y sus requisitos para ser considerado como tal y utilizado en el tratamiento de diversas patologías, han ido evolucionando y continúa haciéndolo cada día. Este trabajo captura de alguna manera el panorama actual que concierne a los probióticos, explicando claramente qué son, qué efectos tienen sobre nuestra salud, sobretodo a nivel inmunológico, y qué enfermedades pueden paliarse o prevenirse en parte gracias al tratamiento con estas bacterias que hasta hoy, parecen aportar solo beneficios y escasos riesgos a nuestra salud, y que prometen ser aún más útiles en un futuro próximo, ya que son cada día más los estudios que se realizan para probar sus bondades en nuestro organismo.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTEDECENTES

2.1. Antecedentes

La primera vez que se habla acerca de la importancia de los microorganismos en la vida humana data del siglo XIX, por el científico francés Louis Pasteur (1822 -1895)¹, observación reforzada posteriormente por el científico ruso y ganador de un Premio Nobel, Elie Metchnikoff, quien durante un estudio observacional relacionó la longevidad de los habitantes de una aldea con el consumo habitual de leche fermentada, postulando que las bacterias presentes en esa leche, serían responsables de la eliminación de bacterias perjudiciales y las causantes del envejecimiento prematuro. De este modo, diseñó una dieta con leche fermentada con una bacteria a la que bautizó “Bacilo búlgaro.” Así nace el yogur, con dos bacterias aisladas por él mismo: *Lactobacillus delbrueckii* (subespecie de *L. Bulgaricus*) y *Streptococcus thermophilus*. Metchnikoff recogió el resultado de sus observaciones en un libro que supuso uno de los cimientos de la bacterioterapia, base del empleo actual de los probióticos.²

Así mismo, en los albores del siglo XX, Henry Tissier (del Instituto Pasteur) descubre la existencia de bifidobacterias en el tracto intestinal de lactantes que se alimentaban exclusivamente de leche materna y demuestra clínicamente los beneficios derivados de la modulación de esa microflora en niños con infecciones intestinales.³



El término “probiótico”, etimológicamente, proviene del griego “pro bios” (por la vida). Existen múltiples contradicciones acerca de a quién se atribuye el concepto de probiótico. Parece ser que Vergio, en 1954 comparó los efectos adversos de los antibióticos en la microbiota intestinal con las beneficiosas que ejercían otros elementos que no pudo determinar. Surge así el término probiótico en contraposición al del antibiótico. Posteriormente, en 1992, probióticos y antibióticos se engloban en una misma lista de agentes profilácticos para promover la supervivencia y el crecimiento.⁴

Ese mismo año, Sainsbury, enfatiza que los probióticos han de ser microorganismos vivos y que debían provenir de un cultivo viable puro o mixto de microorganismos.⁵

2.2. Concepto actual de probiótico

La Organización Mundial de la Salud establece en 2008 que los probióticos son “organismos vivos que administrados en cantidades adecuadas ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del hospedador”, mientras Rijkers en 2010 enfatiza que “deben estar en una dosis suficiente para modificar la microflora de algún compartimento del tracto digestivo del hospedador y en la práctica suelen presentarse bajo formas destinadas a ser administradas en el agua o la comida”⁶

Así mismo, el Grupo de Trabajo de la Organización Conjunta de Alimentos y Agricultura de la OMS, recomendó que los probióticos fuesen definidos como “microorganismos vivos que, si se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”⁷

Sin embargo, poco después se ha averiguado que no todos los probióticos son iguales ni ejercen los mismos efectos, sino que existe una gran variedad inmunológica entre especies y cepas pertenecientes a la misma especie.⁶

De esta manera, los probióticos se pueden definir en la actualidad como microorganismos vivos, que se pueden formular en muchos tipos diferentes de productos, incluidos alimentos, medicamentos y suplementos dietéticos, que ingeridos ejercen un efecto beneficioso independiente de su valor nutritivo intrínseco, obteniéndose una mejoría del balance microbiano intestinal, y siendo los más utilizados las bacterias lácticas del tipo *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* (**Tabla 1**), aunque también se utiliza la levadura *Saccharomyces boulardii* y algunas de las especies *E. coli* y *Bacillus*. Entre los agentes nuevos también se incluyen *Clostridium butyricum*, aprobado recientemente como alimento nuevo en la Unión Europea.¹⁵



Tabla II

Ejemplos de probióticos empleados con mayor frecuencia para la suplementación de alimentos'

Lactobacilos

L. casei rhamnosus

L. acidophilus

L. casei

L. bulgaricus

L. plantarum

L. reuteri

Bifidobacterias

B. infantis

B. bifidum

B. longum

B. breve

B. animalis

Otros microorganismos gram positivos

Streptococcus salivarius subsp. *thermophilus*

S. intermedius

' Adaptada de Collins MD y Gibson GR: probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(Supl.):1052S-1057S.

Tabla 1. (⁸La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles 2005)

2.3. Prebiótico y Simbiótico

Los prebióticos se definen como los “ingredientes alimentarios no digeribles que afectan de manera beneficiosa al huésped, estimulando de manera selectiva el crecimiento de una o de un número limitado de especies bacterianas en el colon”¹. De modo que en la práctica son el alimento de los probióticos, y cuando se ingieren de forma conjunta a los mismos, forman los llamados alimentos simbióticos. La ingesta de simbióticos se justifica en la mejoría de la supervivencia de los probióticos durante su paso por el tracto intestinal superior, así como su implantación más eficiente en el colon y la estimulación del crecimiento de los mismos, así como de bacterias potencialmente beneficiosas, lo que contribuye a mantener la homeostasis intestinal.

Tanto los alimentos probióticos como los prebióticos y los simbióticos son considerados como alimentos funcionales debido a sus impactos positivos sobre la salud.



Para el ser humano el paradigma del alimento simbiótico es la leche materna, compuesta por bacterias lácticas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* así como oligosacáridos (en concentraciones de 10 a 12 g/L) y nucleótidos, pueden ser considerados respectivamente como probióticos y prebióticos, que juegan un papel importante en el fenómeno de colonización del tubo digestivo del recién nacido.

Los prebióticos más estudiados y reconocidos en la actualidad son los fructanos (oligo o polisacáridos de origen vegetal), como por ejemplo la inulina, oligofructosa, polidextrosa, etc.

2.4. Tipos de probióticos

La mayor parte de los microorganismos probióticos son bacterias gram positivas y como se ha comentado con anterioridad se utilizan fundamentalmente dos géneros: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, a las cuales se conoce como BAL, ya que tienen la capacidad de convertir los hidratos de carbono en ácido láctico. Además, pueden ser homofermentativas o heterofermentativas.

Las bifidobacterias se encuentran de forma natural en el intestino del ser humano apareciendo por primera vez poco después del nacimiento y siendo predominantes en el colon junto con *Eubacterium*, *Clostridium* y *Bacteroides*. Las bifidobacterias son bacterias que mejoran la intolerancia a la lactosa debido a que producen la enzima B-galactosidasa, al contrario que *E. Coli* y *Shiguella*, que modifican las condiciones de acidez y condicionan la formación de ácido láctico y acético. El aumento de la concentración de estas bifidobacterias en la flora intestinal incrementa la conversión de carbohidratos en ácidos orgánicos (láctico y acético), estimulando el peristaltismo y la regulación del tránsito intestinal.

Las bacterias *Lactobacillus*, por su parte, son bacterias ácido-lácticas, pueden ser cocos o bacilos gram positivos y son anaerobios o parcialmente tolerantes a condiciones aerobias. Estas bacterias tienen capacidad de adherirse a las mucosas produciendo sustancias bacteriostáticas y/o bactericidas (bacteriocinas).⁹

2.5. Tracto gastrointestinal y microbiota

La micro flora intestinal incluye bacterias potencialmente beneficiosas y potencialmente dañinas, y un buen equilibrio entre ambas es importante para mantener el tracto intestinal sano y que el intestino actúe como barrera, permitiendo la absorción de nutrientes y manteniendo al margen sustancias tóxicas y patógenos. Las bacterias de la microbiota intestinal, descomponen vitaminas y fermentan las fibras y carbohidratos que no se digieren



en el tracto gastrointestinal superior. Como consecuencia de la descomposición de estas sustancias se producen ácidos grasos y se inhibe el crecimiento de bacterias dañinas, lo que a su vez conlleva la promoción de un intestino sano que también se asocia con la regularidad intestinal.

Muchos estudios han demostrado que las poblaciones de microbios colonizadores difieren entre individuos sanos e individuos enfermos o que viven en condiciones insalubres. Sin embargo, los investigadores todavía no son capaces de definir la composición de una microbiota humana sana. Algunas bacterias comensales (como *Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*) parecen estar asociadas más comúnmente con un estado saludable, pero actualmente se está trabajando activamente en ese área de investigación para determinar si la suplementación con estas bacterias puede mejorar la salud o revertir la enfermedad.

Existe además un extenso tejido que recorre la superficie del aparato digestivo y forma la primera barrera inmunológica, destinada a la defensa y mantenimiento de la homeostasis del medio interno. Esta barrera, está compuesta por moco y un epitelio subyacente. La capa mucosa incluye una fina capa interna compuesta por mucinas y glucolípidos, y una externa compuesta de mucinas, inmunoglobulina A y péptidos antibacterianos no específicos. Bajo esta barrera encontramos células epiteliales, dendríticas y linfocitos intra epiteliales, localizados entre los enterocitos. Esta barrera, es capaz de distinguir entre antígenos propios e inocuos y patógenos, desarrollando en caso de necesidad una respuesta inmunológica frente a los mismos. En virtud de una adecuada distinción entre patógenos y antígenos propios, tendrá lugar un balance óptimo entre inmunidad y tolerancia, de manera que no se desarrollen alergias alimentarias y /o respuestas inflamatorias exacerbadas. A este sistema inmune se le conoce como tejido linfoide asociado a mucosas (GALT son sus siglas en inglés), y se encuentra también en la superficie respiratoria. Este tejido que tapiza el intestino, se distingue a su vez en unos agregados foliculares llamados placas de Peyer, y folículos linfoides aislados, siendo estos últimos los que encontramos de manera mayoritaria recubriendo el intestino grueso.

Ambas estructuras contienen precursores de linfocitos B, T y células presentadoras de antígeno, y cada una está asociada a un epitelio subyacente que contiene células M, encargadas de transportar los antígenos para su exposición y consecuente activación de los



linfocitos. Estos migrarán hasta los ganglios linfáticos donde se elaborará la respuesta que viajará por la circulación sistémica hasta regresar a la mucosa intestinal donde tendrá lugar.¹⁰

2.6. Su papel en la modulación del Sistema Inmunitario

El mantenimiento del equilibrio homeostático entre la tolerancia a los antígenos y la respuesta inflamatoria, representa el mayor desafío para el tejido linfoide asociado a la mucosa (GALT). La primera respuesta de esta barrera bacteriana consiste en la interacción de las moléculas de superficie denominadas patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMP) con una serie de receptores celulares (PPR) presentes en los enterocitos, células M y especialmente en células dendríticas y otras células presentadoras de antígenos presentes en las Placas de Peyer, así como linfocitos intra epiteliales y de la lámina propia.

Los probióticos, desempeñan un papel primordial en el desarrollo de la respuesta inmune, ya que sus PAMP específicos interaccionan con un tipo de PPR llamados Toll-like receptors (TLR). Esta interacción es mediada por las células dendríticas y los enterocitos, mediante la activación de las denominadas células T (Treg).¹¹

Las células dendríticas, son capaces de capturar bacterias probióticas ya que emiten pseudópodos que alcanzan el lumen intestinal. De este modo, polarizan la respuesta inmunológica adaptativa mediante la producción de diferentes citoquinas, dependiendo del tipo de probiótico. Se produce así la inhibición/promoción de la producción de IL-10, IL-12, TGF-beta o ácido retinoico, favoreciendo un estado de tolerancia o una respuesta inmune Th1, respectivamente.¹² Esto permite a su vez, que las células Th2 se dirijan hacia la activación de células B y células plasmáticas, responsables de la producción de inmunoglobulina A secretora. (**Tabla 3**)

Los probióticos del tipo Lactobacilos concretamente, favorecen la producción de Inmunoglobulina A y M, y de las células “natural killer” (células K), que son capaces de alertar al sistema inmune y favorecer el rechazo de microorganismos potencialmente lesivos, estabilizando la barrera inmunológica de la mucosa intestinal.¹⁴

También las células epiteliales son estimuladas al interaccionar con células probióticas, aumentando la producción de TNF-alfa y activando vías de señalización relacionadas con NFκB. Esto quiere decir, que aunque los probióticos aumenten la respuesta innata, en vez de promover la inflamación, inhiben el desarrollo de enfermedades como la de Crohn.¹²

Así mismo, las bacterias probióticas del tipo Lactobacilos modulan la actividad fagocítica de los leucocitos, aumentándola de manera que se estimula la proliferación de linfocitos B, la

secreción de las inmunoglobulinas A y G y el aumento de la producción de citoquinas como IL-2, IL-6 o TNF-alfa. Otros probióticos como las cepas no patógenas de *E.Coli* o *Lactobacillus sakei*, tienen la capacidad de aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10, TGF-beta), mientras inhiben la producción de citoquinas pro inflamatorias (TNF-alfa, IFN, IL-8).

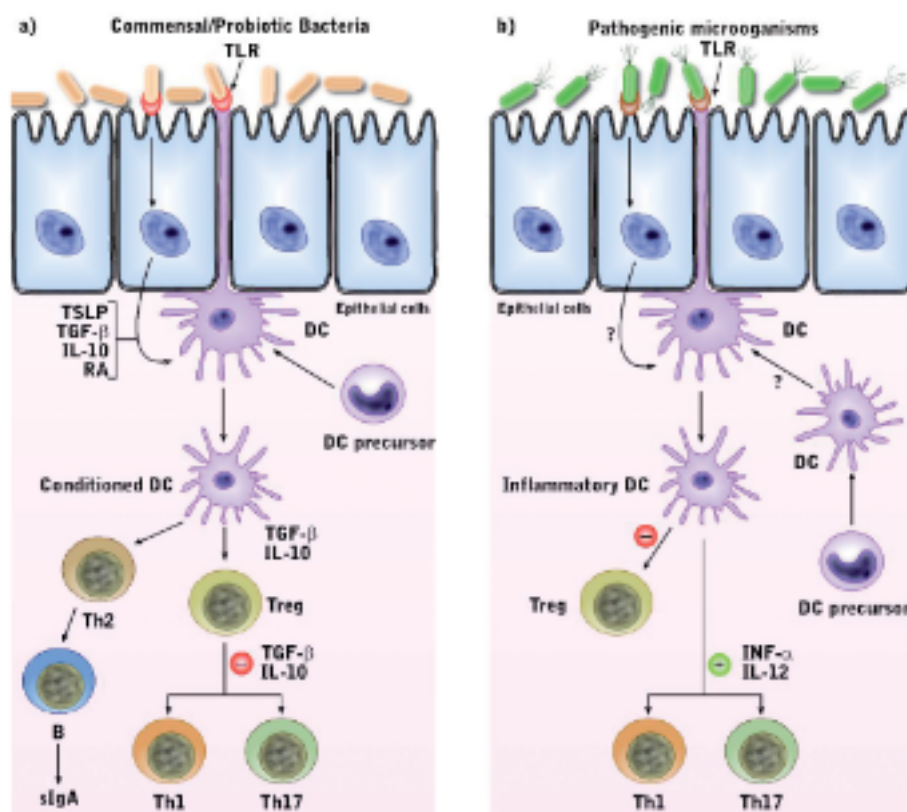


Tabla 3.¹¹

Los microorganismos probióticos también promueven la liberación de quemoquinas y favorecen el desarrollo de células T reguladoras (Treg)¹²

Es importante destacar que el efecto que producen los probióticos en la respuesta inmune no se limita a una actuación en el intestino, sino que la reducción o el aumento en la generación de citoquinas pro inflamatorias a nivel local, puede extenderse más allá del intestino, pudiendo afectar a la inmunidad sistémica, y con sus consecuentes efectos beneficiosos en el tratamiento de enfermedades de alta prevalencia como las alergias y enfermedades autoinmunes.¹³

Del mismo modo, comentar que no todos los probióticos ejercen los mismos efectos, existiendo una gran variabilidad inmunológica entre especies, e incluso entre cepas pertenecientes a la misma especie.



3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en realizar un estudio bibliográfico riguroso mediante el cual poder llegar a establecer unas conclusiones actualizadas, veraces y claras acerca de:

1. ¿Qué son los probióticos?
2. ¿Cómo actúan?
3. Conocer su papel como moduladores inmunológicos
4. Establecer sus efectos beneficiosos comprobados
5. Conocer posibles tratamientos que los incluyan y/o se basen en su administración
6. Establecer si son del todo seguros

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, obteniendo información de diversas fuentes. Se han revisado de forma sistemática artículos científicos consultando diversas bases de datos como Medline, PubMed, S-Cielo y Google Académico, así como libros y revistas especializadas en probióticos, prebióticos y sistema gastrointestinal. Se incluyeron tanto los artículos en español como en inglés.

Como resultado de la búsqueda y tras un cribado en base a los artículos de mayor interés para los objetivos citados anteriormente, se ha elaborado este trabajo siguiendo una estructura explicativa clara y concisa en la medida de lo posible.

Como material de búsqueda se ha utilizado internet en un 90% de los casos ya que este estudio se ha llevado a cabo desde el extranjero.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Uso de probióticos como moduladores del sistema inmune

Existe una clara evidencia, como se ha comentado anteriormente, de que la interacción probiótico - mucosa intestinal es capaz de modular el sistema inmunitario y provocar un beneficio en el hospedador. La Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) publicó recientemente una guía para la práctica clínica del uso de probióticos, basándose en evidencias científicas demostradas.¹⁵



5.1.1. Diarrea

Según un estudio *Lactobacillus GG* puede reducir significativamente el riesgo de padecer diarrea nosocomial en lactantes, especialmente la gastroenteritis nosocomial por rotavirus.¹⁶

Otras cepas probióticas como *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus* han demostrado reducir de manera significativa la duración de la diarrea mediante su consumo por vía oral. *Lactobacillus casei rhamnosus*, por su parte, reduce el tiempo de recuperación en niños según un estudio, y aumenta la respuesta inmunológica frente a los rotavirus. También se ha demostrado que esta bacteria utilizada como profiláctico disminuye la incidencia de diarreas secundarias a tratamientos con antibióticos en niños con infecciones respiratorias.⁸

Asimismo, diversos estudios han demostrado un efecto beneficioso tras la administración de probióticos, como *Saccaromyces boulardii*, a pacientes adultos que presentaban diarrea secundaria asociada al uso de antibióticos para su patología de base.¹⁶

También *Bifidobacterium infantis* ha mostrado su utilidad en casos de diarrea por rotavirus o por otros gérmenes.⁸

Existen evidencia clínica de los efectos beneficiosos de algunos probióticos frente a la diarrea recidivante causada por *Clostridium difficile*, y según un meta análisis reciente, tanto el trasplante fecal vía colon como el trasplante vía sonda nasogástrica han demostrado también un beneficio muy importante frente a esta patología.¹⁷

Por último añadir que algunas cepas de probióticos también han resultado útiles como adyuvantes en la rehidratación para el tratamiento de la diarrea infecciosa en adultos y niños.

5.1.2. Enterocolitis necrotizante

Estudios recientes han concluido que el uso de *Bifidobacterium infantis* es capaz de reducir la morbilidad y mortalidad en recién nacidos por enterocolitis necrotizante. También mostró un importante efecto antimicrobiano frente a *Clostridium difficile*.⁸

Así mismo, se ha podido comprobar que la suplementación con probióticos, de manera general, reduce el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros.¹⁵

5.1.3. Enfermedad hepática grasa no alcohólica

Aunque se necesita un mayor número de estudios para establecer sus efectos a largo plazo, se ha podido determinar mediante ensayos clínicos aleatorizados en adultos y en niños, que los probióticos podrían mitigar la Esteatohepatitis mejorando los resultados del modelo de evaluación de la homeostasis, colesterolemia y factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), así



como las pruebas de la función hepática: Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).¹⁵

5.1.4. Intolerancia a la lactosa

Al llevar a cabo una serie de estudios controlados con individuos que tomaban yogures con cultivos vivos de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii subsp Bulgaricus*, se demostró que estos probióticos producen un alivio de los síntomas asociados a la intolerancia a la lactosa¹, ya que producen un incremento en la actividad de la lactasa en el intestino delgado, mejorando la absorción de los hidratos de carbono disacáridos, así como la digestibilidad global de los demás nutrientes.⁸

5.1.5. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Se trata de un conjunto de enfermedades crónicas que afecta al tubo digestivo y cursa con procesos inflamatorio en alguna de sus partes. Sus síntomas se manifiestan en forma de exacerbaciones a lo largo de la vida del paciente en intervalos más o menos espaciados dependiendo de la gravedad y/o del tratamiento establecido.¹⁸ Entre las enfermedades pertenecientes a este síndrome, destacan:

5.1.5.1. Colitis ulcerosa

Mediante diversos estudios realizados se ha podido comprobar que la cepa *Nissle 1917* del probiótico *Escherichia coli* es tan válida como la terapia convencional con Mesalazina, para el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa de leve a moderadamente activa, tanto en poblaciones adultas como en niños.^{17,15}

5.1.5.2. Enfermedad de Crohn

Los estudios realizados con probióticos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn no han mostrado evidencias de su beneficio.¹⁵

5.1.5.3. Pouchitis

Existen evidencias de que ciertos probióticos son útiles como profilácticos en la prevención de un primer episodio de pouchitis y de futuras recaídas durante el estado de remisión con antibióticos.¹⁵



Aunque se ha comprobado que el tratamiento con probióticos en general, produce cambios en la respuesta inmunitaria relacionados con la EII, como la disminución en el número de monocitos y células dendríticas y un aumento de la secreción de I-10 y TGF, estos siguen sin formar parte del tratamiento habitual de estas enfermedades.¹⁶ Con respecto a la Enfermedad de Crohn, estudios no del todo rigurosos y la experiencia clínica de muchos profesionales, podría dar a entender que el tratamiento con probióticos podría prevenir posibles recaídas, así como recaídas de la colitis ulcerosa quiescente y reservoritis recidivante. Sin embargo aún no existen evidencias al respecto.¹⁹

5.1.6. Síndrome del Intestino Irritable (SII)

Son tantos los estudios que han conseguido probar la utilidad de los probióticos para paliar ciertos síntomas del SII como la distensión abdominal o la flatulencia.^{12,15} En concreto la cepa *Lactobacillus fermentum*, es capaz de reducir la hipersensibilidad visceral y de mejorar la respuesta inmunitaria alterada responsable del SII.¹⁷

5.1.7. Alergias

La prevalencia de ciertas enfermedades relacionadas con las citoquinas que sintetizan los linfocitos T CD4+ (IL-4, IL-5 y IL-13), que promueven a su vez la secreción de Ig E y eosinofilia, están aumentando su prevalencia en los últimos años. Algunas de ellas son el eczema atópico, la rinoconjuntivitis alérgica o el asma.²⁰ Con respecto a la dermatitis atópica, de un meta análisis reciente se observó que los pacientes cuya dermatitis era moderadamente severa, mejoraban tras el tratamiento con probióticos. Así mismo, otro estudio con niños que recibieron un suplemento de *Lactobacillus casei rhamnosus* y *Lactobacillus reuteri*, demostraron una disminución de su atopía, tanto en pruebas cutáneas como en niveles serológicos de Ig E.⁸ Esta misma cepa, *L. Casei rhamnosus*, demostró ser útil para prevenir las alergias a leche de vaca en un estudio realizado a lactantes en el cual disminuyó la incidencia de este tipo de alergia. Parece ser que una microflora sana favorezca la formación de linfocitos T helper favoreciendo así la tolerancia a los diferentes alimentos.⁸ De hecho se ha deducido tras estudios en animales y en seres humanos, que los probióticos pueden ser capaces de prevenir alergias en niños con historia familiar y alto riesgo de padecerlas, así como de disminuir sus síntomas, introduciendo la toma de probióticos durante la gestación y la lactancia.¹²



La suplementación dietética con ciertos probióticos también reduce la colonización nasal por bacterias patógenas, reconociéndose la conexión entre las regiones linfáticas de las vías respiratorias superiores y el tubo digestivo.

5.1.8. Estreñimiento

Se ha demostrado que el uso de prebióticos, sobretodo asociados a fibra, suministrados por medio de suplementos o adicionados a alimentos fermentados, son útiles en el manejo del estreñimiento.¹²

5.1.9. Vacunación y virus *Influenza*

Unos estudios recientes en neonatos y adultos obtuvo resultados beneficiosos en la toma de probióticos antes de iniciar un programa de vacunación, en el caso de los adultos, de la vacuna contra el virus *Influenza*.²² De hecho existen resultados de estudios semejantes, que sugieren que el consumo de *L. Corynformis CECT5711* previo a la vacunación, podría actuar como coadyuvante en adultos sanos, mostrando una mejora en los efectos de la vacuna con respecto a la respuesta inmune específica.¹⁷

Al margen de estas evidencias, se están llevando a cabo estudios que creen poder afirmar que los virus podrían ser eliminados a través de la estimulación de la producción de Interferon tipo 1, por probióticos, a través de las células denderíticas.²¹ Así mismo, las herramientas moleculares para manipulación de bacterias ácido-lácticas, representan una prometedora estrategia de vacunación.²⁰

5.1.10. *Helicobacter pylori* y cáncer

Helicobacter pylori es una bacteria gram negativa capaz de producir úlceras duodenales y/o gástricas, además de considerarse de por sí un factor de riesgo para el cáncer gástrico. Diversos estudios en animales e in vitro, sugieren que los probióticos podrían afectar a su crecimiento, inhibiendo la adherencia a receptores glicolípidos y disminuyendo la actividad de la ureasa, enzima sin la cual *H. Pylori* no es capaz de sobrevivir al pH del estómago. Los estudios en humanos determinan que efectivamente, los probióticos suprimen la infección y evitan recurrencias.²⁰

Por otro lado, aunque aún no existen evidencias en humanos, una investigación llevada a cabo por el Instituto Gustave Roussy, Inserm; el Instituto Pasteur y el Instituto Nacional de Investigación Agronómica francés (INRA) en ratones, afirma que los ratones cuya flora fue



restaurada mediante la administración de probióticos, resultaron sensibles al tratamiento con ciclofamida. Sin embargo, los que carecían de gérmenes en su flora, resultaron resistentes al tratamiento antitumoral.²³

5.1.11. Mastitis

Según diversos estudios, el tratamiento con *Lactobacillus* está indicado como tratamiento en la mastitis leve o moderada, y combinado con antibióticos (compatibles con la lactancia) en casos más graves. En concreto se han realizado estudios con *L. Salivarius* y *L. fermentum* CECT5716E. Este último además redujo la carga de *Staphylococcus* en la leche materna durante la lactancia, aliviando así los síntomas, ya que parecen ser los *Staphylococcus* junto con *Streptococcus* y *Corynebacterias* los causantes de la inflamación durante la mastitis.¹⁷ Las últimas publicaciones han propuesto que el mecanismo de acción radica en su capacidad de migrar, una vez colonizan en el intestino de la madre lactante, a través de la ruta entero-mamaria, aumentando la respuesta de la Inmunoglobulina A también a nivel de la glándula mamaria.

5.1.12. Enfermedades urogenitales

Estudios realizados in vitro muestran que ciertas especies de *Lactobacillus* ejercen un efecto protector de la micro biota urogenital, debido a su actividad bactericida y la formación de peróxido de hidrógeno. Cuando la cantidad de estas especies disminuye, tienen a aumentar las poblaciones de *E.coli*, *Gardenella vaginalis*, *Mobiluncus* y *Bacteroides*, entre otras bacterias causantes de la vaginosis. Concretamente las cepas *L.cripatus*, *L. Jensenii*, *L. Rhamnosus GG* o *L. Fermentum*, han demostrado que son capaces de reducir el riesgo de infección genito urinario, así como la vaginosis bacteriana, vulvovaginitis por *Cándida* y enfermedades de transmisión sexual como Clamidia y Gonorrea, administradas tanto de forma oral como vaginal.²⁴ Las últimas novedades al respecto parecen apuntar a *L.casei shirota* como posible profiláctico contra el cáncer de vejiga.²⁵

5.1.13. Salud bucodental

Recientemente se han abierto líneas de investigación que promueven el uso de probióticos como tratamiento patologías como las caries, la enfermedad periodontal, la infección fúngica por *Cándida albicans* o la halitosis. Dichas investigaciones se han dirigido principalmente a la reducción de los niveles salivares de *Streptococcus mutans*, cuya actividad cariogénica está



bien documentada. Las primeras investigaciones relacionaron este patógeno con la cepa *Lactobacillus rhamnosus GG*. Otro microorganismo estudiado en la prevención de la caries fue *Lactobacillus reuteri*, con el que sí que se obtuvieron resultados significativos. También se estudiaron *Bifidobacterium animalis* y *Bifidobacterium lactis*, obteniéndose óptimos resultados en la reducción de *S. mutans*.²⁶

En relación a la enfermedad periodontal, diversos estudios obtuvieron resultados favorables para *Weissella cibaria*, *L. brevis* y *Tannerella forsythia*. Además, dos cepas patentadas de *L. reuteri* pasarían a ser el primer probiótico formulado específicamente para combatir la enfermedad periodontal.²⁷

Para combatir las infecciones fúngicas, se obtuvieron resultados favorables para *L. rhamnosus GG*, *L. rhamnosus LC705* y *Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii JS*.

Y con respecto a la halitosis, se han estudiado cepas de *S. salivarius*, *W. cibaria* y *L. salivarius*, para los que se han obtenido resultados significativos.

5.1.14. Estrés

La relación que existe entre el eje cerebro – aparato digestivo es una evidencia a día de hoy.

En este sentido, se han llevado a cabo recientemente estudios que tratan de probar como la administración de probióticos puede tener un efecto favorable sobre los marcadores de la respuesta inmune al estrés. Los estudios llevados a cabo en relación al estrés psicológico asociado a exámenes académicos y anorexia nerviosa, demostraron que el consumo de estos productos era capaz de modular la inmunocompetencia, mejorando los síntomas.

En modelos físicos de estrés como cáncer, diarrea, o deporte, también se obtuvieron buenos resultados, llegando incluso a aconsejarse su uso para paliar los cambios que inducen estas patologías.¹⁷

En otro estudio realizado con ancianos, se comprobó el aumento de la función inmune tras el consumo de una leche suplementada con *Bifidobacterium lactis*.¹

Son varios los estudios que se están llevando a cabo actualmente, de entre los que destaca el proyecto SYNCAN⁹, según el cual parece ser que van disminuyendo los marcadores cancerígenos por el empleo de determinadas cepas de probióticos. Por último, la micro biota parece tener relación también con el comportamiento, por lo que podría tener algún beneficio más allá del aparato digestivo, por ejemplo, en autismo.¹⁵



5.2. Viabilidad

Para que un probiótico sea viable y pueda ejercer su efecto beneficioso, debe cumplir una serie de requisitos: han de ser preferiblemente ser de origen humano, seguros y con estudios que avalen su seguridad incluso post comercialización. Han de ser resistentes al pH del estómago (cercano a 2) y a las sales biliares secretadas en el intestino delgado durante la digestión. Así mismo, la adhesión al epitelio es un factor importante, ya que parece ser el mecanismo clave por el cual interactúan con el tejido linfático asociado al intestino (GALT).^{14,11}

5.3. Seguridad

La regulación de los probióticos como alimentos funcionales se rige por el Reglamento Comunitario Europeo (CE, nº 1924/2006), según la normativa de la EFSA (The European Food Safety Authority) como suplementos nutricionales, o mediante las directrices de la European Medicines Agency (EMA) y demás agencias estatales, como fármacos. Los requerimientos que debe tener un probiótico como fármaco son muy estrictos: además de los ensayos clínicos pertinentes, se ha de demostrar su seguridad y farmacovigilancia. La gran mayoría de los probióticos utilizados en el mercado son considerados seguros por la Federal Food Drug and Cosmetic Act. Además, previa comercialización, se recomienda la realización de test de resistencia a antibióticos, producción de toxinas y actividad metabólica así como estudios epidemiológicos post comercialización. Toda restricción es poca, ya que se han dado casos de bacteriemia, sepsis y endocarditis en relación con el uso de probióticos. Esto nos da a entender que existe la posibilidad de que estas bacterias sean capaces de generar una translocación o de transferir resistencia a antibióticos. Sin embargo, la mayor parte de los casos reportados, según un estudio realizado por Lancet en 2008, fueron en personas mayores, con diversas patologías de base e inmunosupresión.¹⁰



6. CONCLUSIONES

- Un probiótico es un microorganismo vivo, preferiblemente de origen humano, que puede formularse para distintos productos y que se administra con el fin de obtener un beneficio para la salud. Debe ser seguro, estable a pH ácido y en presencia de sales biliares, y los más utilizados hasta el momento son los Lactobacilos y las Bifidobacterias.
- No todos los probióticos son iguales, existiendo diferencia incluso dentro de una misma especie en relación a su resistencia, mecanismo de acción, capacidad de colonización y por tanto eficacia clínica. Podemos concluir que sus efectos son cepa y dosis dependientes.
- Los probióticos son capaces de interactuar con las células epiteliales de la pared intestinal, activándolas para la producción de IL-6 y consiguiente activación de macrófagos y células dendríticas, que promueven la secreción de Inmunoglobulina A. Esta estimulación ocurre a nivel intestinal, sin embargo, los probióticos inducen la migración de estas células a zonas de la mucosa distantes como bronquios y glándulas mamarias, demostrando que no solo actúan modulando la inmunidad a nivel intestinal sino también a nivel del árbol respiratorio y las glándulas mamarias. El aumento de Ig A tiene como consecuencia la estabilidad de la barrera inmunológica de la mucosa intestinal. Los probióticos también son capaces de controlar el equilibrio entre citoquinas pro y pre inflamatorias, lo que también puede dar lugar a efectos sistémicos más allá del intestino.
- Según la evidencia científica, los probióticos resultan de utilidad en el tratamiento de enfermedades como las disfunciones de la barrera intestinal en general, incluyendo alergias alimentarias, intolerancias, estreñimiento y enfermedades inflamatorias del intestino, así como para la diarrea del viajero y las diarreas asociadas a antibióticos. La evidencia más fuerte corre a cargo de su papel ayudando a disminuir la severidad y duración de la diarrea aguda en el SII, así como el control de los síntomas en niños con alergias severas. También existen evidencias de su utilidad en el tratamiento de la encefalopatía hepática, la terapia adyuvante contra *H. Pylori* y la prevención y mantenimiento de la reservoritis o *pouchitis*.
- La mayor parte de los probióticos es seguro para una población general sana, pero se requiere un uso cauteloso cuando se trata de pacientes críticos o inmunosuprimidos.



7. Bibliografía

1. *Hoja de Datos de Alimentos Funcionales: Alimentos Probióticos y Prebióticos*. 2014. <http://www.foodinsight.org/articles/hoja-de-datos-de-alimentos-funcionales-alimentos-probioticos-y-prebioticos>
2. *El Probiótico*. <http://www.elprobiotico.com/en-el-centenario-de-la-muerte-de-elie-metchnikoff/>.
3. *Probióticos: una nueva estrategia de modulación de la respuesta inmune*. Arribas Arribas MB. 2009. Universidad de Granada.
4. *Probiotics and other prophylactic agents. Occasional publication. No.1*. Andrews AH. 1992;15:119-137. British Society of Animal Production.
5. *Protecting against stress. Probiotics boots natural resistance*. . Sainsbury D. 1992; 8(10): 59-61. World Poultry.
6. *Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research*. Bengmark S, Enck P Rijkers GT. 2010; 140: 671s-676S. J. Nutr.
7. *Joint FAO/WHO Informe del Grupo de Trabajo para la Redacción de Lineamientos para la Evaluación de los Probióticos en los Alimentos*. 2002. <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.p.df>.
8. *La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles*. 2005. http://scielo.iscii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000200011.
9. *Alimentos funcionales: fibra, prebióticos, probióticos y simbióticos*. Andrea Abad, Silvia Bendersky, Carolina Genevois, Laura Granzella, Mara Montonati Gabriela Olagnero. 2007. <http://www.googleacademico.com>.
10. *El Probiótico*. <https://www.elprobiotico.com/sistema-inmune-mucosas/>.
11. *Probióticos y Salud: Evidencia Científica*. 2009. <http://studylib.es/doc/7966214/probi%C3%B3ticos-y-salud--evidencia-cient%C3%ADfica>.
12. *Efectos Clínicos de los Probióticos: qué dice la evidencia*. Diana Estupiñan G., Elpidia Poveda E. Claudia Manzano A. 2012. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182012000100010.
13. *Life Sci*. 1998. Kato et al., 63, 635-644.
14. *Probióticos*. Miguel Ángel Moriñigo. <http://www.encuentros.uma.es/encuentros71/probioticos.htm>.



15. *World Gastroenterology*. 2017. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotic-spanish#>.
16. *Flora intestinal, probióticos, prebióticos, simbióticos y alimentos novedosos*. A. S. Peña. 2007. http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082007001100006&script=sci_arttext.
17. *Probióticos, Prebióticos y Salud: Evidencia Científica*. 2014. Congreso Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos.
18. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. <https://www.cmed.es/enfermedad-inflamatoria-intestinal.php>.
19. *Probiotics for gastrointestinal diseases*. Sartor RB. 2004. <https://www.uptodate.com/contents/probiotics-for-gastrointestinal-diseases/abstract/22>.
20. *Probióticos: utilidad clínica*. Consuelo de Rovetto Luz Ángela Castro. 2006. <http://www.redalyc.org/html/283/28337409/>.
21. *Probiotics and Parabiotics in Viral Infections: Clinical Application and Effects on the Innate and Acquired Immune Systems*. Andoh A, AbuBakar S, Yamamoto N Kanauchi O. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29345577>.
22. *Adjuvant Probiotics and the Intestinal Microbiome: Enhancing Vaccines and Immunotherapy Outcomes*. Saltzman ET, Thomsen M, Nikov T, Hall S Viletta L. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29232932>.
23. *La flora intestinal clave para la respuesta inmunitaria*. Asociación Oncología Integrativa. 2017. <http://oncologiaintegrativa.org/web/la-flora-intestinal-ejerce-la-respuesta-inmunitaria/>.
25. *Lactobacillus. Probióticos: sustancias naturales bioactivas para la prevención de infecciones urogenitales*. Pérez-Leonard H. 2006.
24. *Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria*. Azpiroz F. Álvarez Catalayud G. 2015.
26. *Los Probióticos y sus beneficios terapéuticos. Periodoncia y Osteointegración*. Zurbriggen M, Montero E, Herrera D. Iniesta M. 2011.
27. *Lactobacillus reuteri prodentis como agente probiótico en la salud periodontal*. Tesis doctoral. 2012. http://www.tdr.cesca.es/bitstream/handle/10803/83932/Tesi_M%C3%B3nica_Vicario_Juan.pdf?sequence=1.