

PROBIOTICOS: POTENCIAL PARA PREVENIR Y CURAR

Marta Martínez López¹, Sonsoles Pacho Jiménez¹ y Susana Vicario González¹

Tutor: M^a Teresa Cutuli de Simón²-

¹Facultad de Veterinaria. UCM

²Dpto. Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. UCM

RESUMEN

La Historia de los probióticos se remonta a la antigüedad, cuando no existía un término para designar ciertos alimentos que ejercían una función beneficiosa sobre el organismo. Actualmente se denomina probióticos a aquellos microorganismos que, ingeridos con los alimentos, tienen efectos de prevención de algunas patologías o disminuían los daños que causaban algunas enfermedades. Estos microorganismos deben cumplir una serie de características: inocuidad, estabilidad, eficacia real, fácil administración, tropismo digestivo o capacidad de colonización, constituir una barrera contra las posibles infecciones y mejorar la funcionalidad del sistema inmune. Hoy día, se consumen de manera habitual y preventiva, mejorando el proceso nutricional y produciendo vitaminas esenciales. Pero su verdadero alcance lo constituye sus aplicaciones con fines terapéuticos específicos como el tratamiento de patologías del sistema digestivo, urogenital, inmune e incluso intentan paliar los efectos del cáncer.

ABSTRACT

The History of probiotics soars to ancient times, when there wasn't even a term to name several nourishments which had beneficial, almost curative effects on the organism. Nowadays, microorganisms whose effects are preventive of some pathologies or which decrease the damage caused by some illnesses are called "probiotics". Probiotic microorganisms must verify certain specific characteristics such as innocuity, stability, real efficacy, easy administration, digestive tropism or colonization capacity, power to constitute a barrier against infections and improvement of immune usefulness. They are usually consumed preventively since they work by improving the nourish process and producing essential vitamins. However, its real reach is based on specific clinical practice, such as the treatment of digestive, genitourinary or immune pathologies. They even try to palliate the effects of cancer.

PALABRAS CLAVE: Probióticos, *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, antimutagénicos, UTI, diarreas

INTRODUCCIÓN

La Historia de los probióticos se remonta a tiempos muy antiguos cuando ni siquiera existía un término para designar ciertos alimentos que ejercían una función beneficiosa, casi curativa sobre el organismo. En la antigüedad ya se tenía conciencia de cómo, mientras algunos alimentos tenían efectos perjudiciales sobre la salud a corto o medio plazo otros, eran potencialmente beneficiosos incluso con una perspectiva temporal mucho mayor, (Hipócrates, siglo IV a.C.). Sin embargo, fue muchos siglos más tarde cuando se comenzó a denominar “prebióticos” a las sustancias que favorecían el desarrollo de la microbiota autóctona, y “probióticos” a aquellos microorganismos que, ingeridos con los alimentos, tenían efectos de prevención de algunas patologías o disminuían los daños que causaban algunas enfermedades.

Pese a la antigüedad del concepto, esta relación entre alimentación y salud no se volvió a tener en cuenta hasta principios del siglo XX. Fue el científico ruso Metchnikoff (Figura 1) quien apreció en regiones de Bulgaria, donde el consumo de leches fermentadas era



Figura 1. Eli Metchnikoff

habitual, que la longevidad se veía significativamente incrementada. Este hecho marcó un hito en la Historia de la Microbiología y por ello Eli Metchnikoff recibió el premio Nobel en 1907 en reconocimiento a sus aportaciones sobre esta materia. Años más tarde, en 1965, Lilly y Stillwell acuñaron el término “probióticos” para designar los productos de la fermentación gástrica, y Füller, en 1989 modificó ligeramente esta definición, especificando que dichos productos eran microorganismos vivos, más concretamente bacterias y levaduras. En 1998 el *International Life Science Institute* incluyó los términos “salud y bienestar”, sentando las bases para el concepto que actualmente tenemos de los probióticos: “Microorganismos vivos que, administrados a una dosis suficiente, confieren un efecto beneficioso a la salud general del hombre o animal” (FAO / OMS, 2001). (Figura 2).

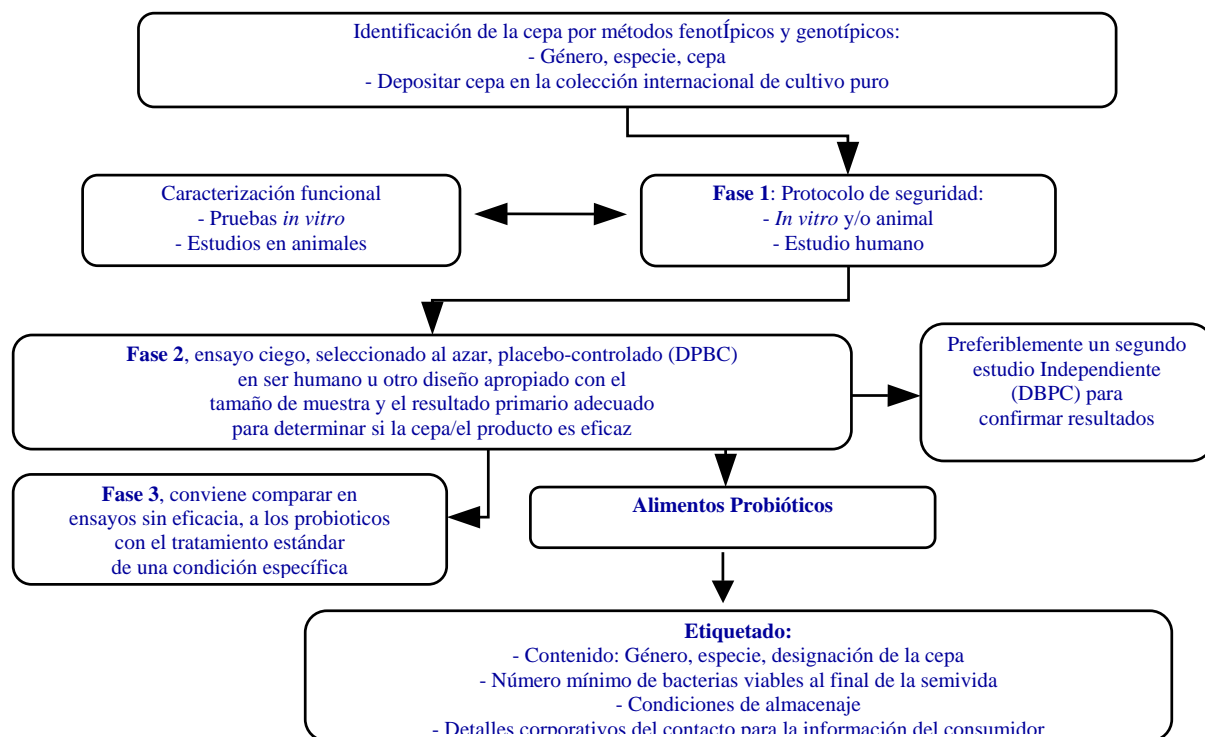


Figura 2. Pautas para evaluación de Probióticos en alimentación

Estos microorganismos, como apuntó Fuller, son fundamentalmente bacterias productoras de ácido láctico, entre las que destacan especies de los géneros lactobacilos, bifidobacterias, lactococos, estreptococos y enterococos. Así como bacterias no productoras de ácido láctico y levaduras (Tabla 1).

Género	Género	Varios géneros
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>B. breve</i>	<i>P. acidolacti</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>L. diacetyllactis</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>E. faecium</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>B. subtilis</i>
<i>L. gasseri</i>		<i>O. formigenes</i>
<i>L. johnsonii</i>		
<i>L. lactis</i>		
<i>L. paracasei</i>		
<i>L. plantarum</i>		
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. salivarius</i>		

Sin embargo, y a pesar de la aparente diversidad de microorganismos que se acaban de enumerar, no todas las bacterias pueden calificarse de probióticas. Actualmente existen normas muy estrictas al respecto y es necesario seguir un determinado protocolo de actuación para determinar si una cepa cumple los requisitos. El rango de condiciones que se deben verificar abarca desde las más obvias y

Tabla 1.- Principales especies bacterianas utilizadas como probióticas

sencillas, como inocuidad, estabilidad, o capacidad de adherencia a las mucosas, hasta las más específicas, como funciones de barrera contra patógenos, de mejora de la biodisponibilidad nutritiva o de estímulo de la respuesta inmunitaria (Tabla 2).

Principales test <i>in vitro</i> usados actualmente para el estudio de cepas probióticas
<i>Resistencia a la acidez gástrica</i>
<i>Resistencia del ácido de bilis</i>
<i>Adherencia al moco y/o células epiteliales y variedades de las células humanas</i>
<i>Actividad antimicrobiana contra bacterias potencialmente patógenas</i>
<i>Capacidad de reducir la adherencia del patógeno a las superficies</i>
<i>Actividad hidrolasa para la sal de bilis</i>
<i>Resistencia a los espermicidas (aplicables a probióticos de uso vaginal)</i>

Tabla 2. Principales test *in Vitro* usados actualmente para el estudio de cepas probióticas.

Una vez cumplidos estos requisitos, los probióticos pueden ser usados de una manera preventiva (Figura 3) para asimilar aquellos componentes de la dieta que no podemos digerir, reducir los niveles séricos de colesterol, disminuir la intolerancia a la lactosa (mediante la actividad lactasa de estos microorganismos y por la mejora que producen en la fisiología del intestino), absorber mejor los minerales (gracias a la disminución del pH, que a su vez supone la inhibición de la transformación de las sales biliares primarias en secundarias reduciendo así parte del riesgo de cáncer que producen estas sustancias). Su actividad proteolítica mejora la biodisponibilidad de las caseínas, pero, como contraindicación, la fermentación de los

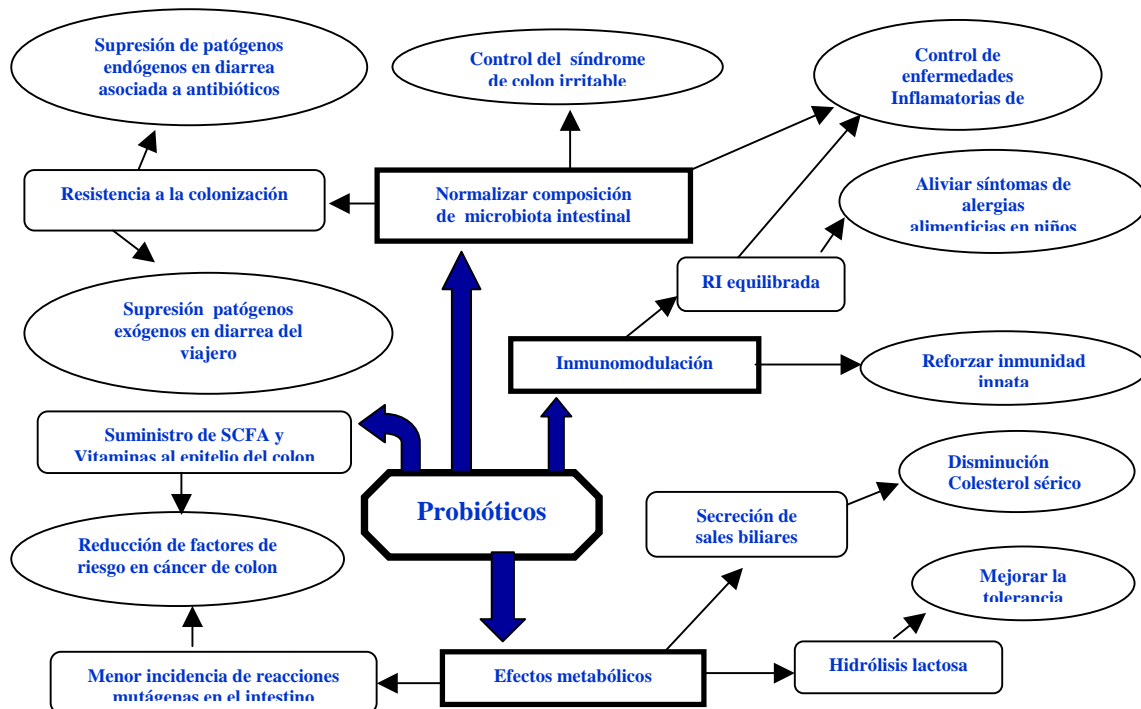


Figura 3. Efectos preventivos de los probióticos

aminoácidos libres genera productos tóxicos como el amonio, las aminos, los indoles y el sulfuro de hidrógeno.

El objetivo de este trabajo de revisión es detallar las aplicaciones clínicas (Figura 4), que no preventivas de los probióticos, y como tal se comenzará por la parte más controvertida de los estudios, que son el cáncer y el sistema inmune, para continuar hablando de campos tradicionalmente más explorados, como son los sistemas urogenital y digestivo, Reid, G *et al* (2003).

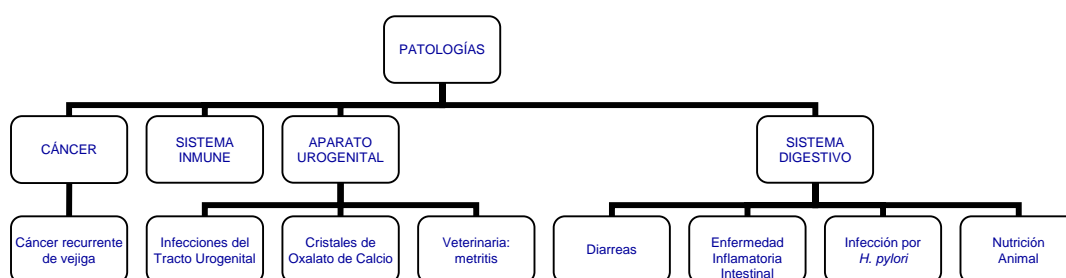


Figura 4. Aplicaciones clínicas de los probióticos.

Cáncer

El cáncer es causado principalmente por la mutación o activación de ciertos genes que controlan el crecimiento y la multiplicación celular, y es en este punto donde actúan los microorganismos probióticos, disminuyendo la absorción y producción de sustancias mutagénicas y carcinógenas. Muchas de estas sustancias tienen precursores y factores de riesgo como los radicales libres; los probióticos permiten una inhibición en la producción de estas sustancias a nivel de los precursores, evitando el paso de los productos procarcinogénicos a carcinogénicos, al impedir que actúen los grupos enzimáticos que permiten su transformación, Parvez, S *et al* (2006).

En su línea de acción se encuentra el aumento en la producción de IgA, que disminuye la respuesta inflamatoria mediante una reducción en la aparición de radicales libres oxidantes, que son reconocidos agentes mutagénicos. Asimismo, se ha probado que los probióticos disminuyen el índice mitótico e inducen un incremento en la apoptosis celular por acción directa de las citoquinas, que también se ven aumentadas por la administración de estos microorganismos, Hirayama, K y Rasfter J (2000).

En algunos estudios realizados sobre ciertos tipos de cáncer, como el cáncer recurrente de vejiga, se ha demostrado el antagonismo entre las células tumorales y los probióticos, al observarse que en individuos a los que se había extirpado el tumor y se había sometido a una posterior administración de probióticos, la reaparición del cáncer era más lenta y tardía respecto de los individuos que no ingirieron estas sustancias tras la intervención, Parvez, S *et al* (2006).

Sistema Imune

En lo que se refiere al sistema inmune, las investigaciones realizadas muestran un aumento de la capacidad fagocítica de las células inmunitarias, además de un incremento en la producción de citoquinas tanto *in vivo* como *in vitro*. En su mayoría estas mejoras fueron mediadas por *Lactobacillus spp*, Arunachalam, K *et al* (2000).

En el ámbito de la inmunidad humoral se ha descrito un incremento genérico en su actividad, que se constata en los experimentos realizados con *Lactobacillus spp* y con *Bifidobacterium spp*. Sin embargo, respecto de la inmunidad celular, las conclusiones finales difieren enormemente, ya que mientras algunos autores aseguran que su capacidad disminuye, otros afirman que aumenta, y algunos incluso aseveran que no existe ninguna variación significativa en este área., Gill, H *et al* (2000)

Muy recientemente, la investigación ha comenzado a apuntar hacia el tratamiento de alergias y VIH. En este caso, el rendimiento del sistema inmune se ve ligeramente incrementado por acción de los probióticos, disminuyendo las enfermedades asociadas a la inmunodepresión, y permitiendo regular el efecto inmunoinflamatorio en las respuestas de hipersensibilidad, Parvez, S *et al* (2006).

Aparato Urogenital

Al margen de las líneas de investigación que se acaban de reseñar, de reciente apertura y marcada controversia, hoy en día se están utilizando probióticos para tratar infecciones del aparato urogenital. Estas afectan a uretra, periuretra, vejiga, riñón, vagina y cervix. Las infecciones urogenitales de transmisión no sexual son muy comunes, crónicas y recurrentes, y normalmente son tratadas con antibióticos. Pese a ello, se cree que los patógenos han entrado en el sistema “biofilm” del tracto urogenital, haciéndose inútiles los tratamientos con antibióticos. Como alternativa, se pueden señalar tres *lactobacillus* capaces de colonizar al

huésped sin efectos adversos y de inhibir los patógenos urogenitales: *L. rhamnosus*, *L. fermentum* y *L. crispatus*, Reid, G *et al* (2005).

Puesto que la microbiota vaginal es un auténtico microsistema sensible a la concentración de hormonas, la actividad sexual, pH vaginal, inmunosupresión, enfermedades, etc. es recomendable el uso de probióticos y duchas vaginales que contienen *Lactobacilli* y *bifidobacteria*, para ayudar a reponer la microbiota de la zona, Reid, G *et al* (2006). Actualmente, urólogos austríacos están utilizando ampliamente un producto comercial llamado Omb'e, que contiene dos cepas de *Lactobacillus*: *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14.

En 1985 se descubrió un nuevo microorganismo, *Oxalobacter formigenes*, que ofrecía a la clínica nuevas posibilidades para degradar el oxalato en el cuerpo humano de forma probiótica. Se evitaba así que una alta concentración urinaria de este compuesto, que es ingerido en la dieta y producido en el hígado de forma endógena, desemboque en calcificación en el riñón y en fallo renal y hepático, así como en la formación de cálculos renales, Reid, G *et al* (2006).

La investigación con probióticos se ha centrado fundamentalmente en su aplicación para clínica humana, sin embargo se puede destacar, como aplicación veterinaria, su uso en casos de metritis y vaginitis en vacas, Otero, MC *et al* (2006). Son principalmente tres los probióticos propios de la vagina de las vacas que producen el ácido láctico bacteriano (LAB): *L. fermentum*, *L. gasseri* y *L. rhamnosus*. En el test de difusión en agar, se comprobó la inhibición de un gran número de variedades bacterianas vaginales bovinas de *Escherichia coli* y *E. coli* humana, debido a la acción del LAB. Y sólo unas pocas variedades de *Actinomyces pyogenes*, patógeno aislado de la metritis bovina, se habían inhibido. El significado e impacto del estudio radica en que estos resultados pueden ser útiles en futuros estudios dirigidos al diseño de un probiótico capaz de prevenir metritis y vaginitis en vacas recién paridas.

Sistema Digestivo

Como último punto, se tratará la aplicación clínica más clásica de los probióticos, su uso en el sistema digestivo. Este sistema, en estado fisiológico y desde aproximadamente las 48 horas de vida, posee una microbiota autóctona que se adhiere a la mucosa intestinal, y que varía en cantidad y composición a lo largo del desarrollo del animal. No obstante, cualquier

alteración de este estado puede provocar una colonización de la mucosa por patógenos, con la consiguiente invasión celular, produciendo patologías de carácter entérico, Sanz, Y *et al* (2004).

Los probióticos actúan mediante la adhesión a la mucosa del intestino. Al ocupar los lugares que la microbiota autóctona deja libres al desaparecer, se constituyen como competidores activos por el espacio y los nutrientes, y evitan de este modo que los patógenos puedan llegar a la mucosa y colonizar los enterocitos. A esta función se suma un efecto, común en todos los géneros, de mejora de la función digestiva y de absorción (Tabla 3).

GÉNEROS-ESPECIES	EFFECTOS
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacteria bifidum</i> <i>Bifidobacteria infantis</i>	B6, B12, ácido fólico
<i>Lactobacillus casei</i>	Regulación: niveles de triglicéridos y colesterol sanguíneos
<i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	Absorción lactosa y estimulan la actividad biológica de péptidos, aminoácidos libres, minerales, vitaminas y enzimas...
<i>Bifidobacteria animalis</i>	Potencian la acción de m.o. Intestinales beneficiosos

Tabla 3. Efectos generales de los probióticos sobre el sistema digestivo

Como aplicación puramente clínica, es importante destacar el papel de los probióticos en las diarreas. Mediante mecanismos indirectos (disminución de la permeabilidad del intestino, competencia, aumento de las IgA) y gracias a la producción de ácidos grasos así como de antibacterianos (bacteriocinas, bifidinas, helveticinas, lactocinas), bacterias como *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *S. termophilus* y diversas bifidobacterias, crean un ambiente ácido y hostil que dificulta el desarrollo de patógenos, Lindi, JK *et al* (2006)

El efecto es significativo y se demuestra en dos estudios clínicos de Nader de Macias, ME *et al* y Robinson R K realizados en 1992. En el primero de ellos, realizado en animales de experimentación, se administró un preparado de *L. casei* y *L. acidophilus* durante 8 días consecutivos. Al finalizar el tratamiento se inoculó *Shigella sonnei* y el resultado fue favorable, apreciándose no sólo una mayor supervivencia del animal de experimentación, sino un aumento del título de anticuerpos específicos contra *Shigella sonnei*. Este experimento demuestra el carácter preventivo de los lactobacilos. El segundo estudio se realizó en niños de

7 a 39 meses afectados de diarrea por rotavirus. El tratamiento con *L. casei* reveló un aumento de las células secretoras de IgA, IgG e IgM así como una menor duración de la diarrea (2.5 días en el grupo control, con placebo, frente a 1.1 días en el grupo tratado con *L. casei*). El resultado, como se puede comprobar, es significativo desde el punto de vista terapéutico, ya que el tiempo de duración de la enfermedad se reduce en más de un 50%.

Un tipo más específico de diarrea es la diarrea asociada a antibióticos. Un tratamiento prolongado con antibióticos puede alterar el equilibrio de la microbiota autóctona, disminuyendo así las poblaciones de lactobacilos y bifidobacterias y facilitándose la colonización por patógenos como clostridios (*C. difficile*, *C. perfringens*), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp* o *Salmonella spp*. El tratamiento de esta patología se lleva a cabo con lactobacilos y *Sacharomyces boulardii*.

Otra muestra del efecto terapéutico de los probióticos es su utilización para paliar la enfermedad inflamatoria intestinal, una afección que se produce por razones genéticas, alteraciones del sistema inmune o por patógenos y que cursa como una hipersensibilidad. Los probióticos actúan desplazando los patógenos permitiendo que aumenten las poblaciones de bifidobacterias. La consecuencia general es una modificación de la respuesta inmunitaria exagerada característica de esta patología así como una mejora del epitelio intestinal.

La aplicación de los probióticos en clínica no se reduce a la región intestinal, sino que es de gran utilidad también a nivel gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* afecta al estómago produciendo gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico, y encuentra en los probióticos un enemigo que inhibe la colonización gástrica impidiendo así el desarrollo de la enfermedad. El mecanismo que utiliza es la inhibición de la ureasa, una enzima que *H. pylori* necesita para resistir la acidez del estómago, Reid, G *et al* (2003).

Como se ha señalado anteriormente, en el ámbito veterinario también se recurre a estas sustancias con una intención no tanto dirigida a la clínica propiamente dicha como a aumentar el rendimiento. A pesar de la variabilidad en la respuesta individual, hay datos que indican que la reducción de incidencia de diarrea en lechones es significativa. El más concluyente es un estudio sobre la cepa de *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 Taras, D *et al* (2006)). Además de la disminución en la incidencia de diarrea (del 80% independientemente del patógeno), cabe destacar la transferencia transplacentaria de cerdas a lechones, un dato revelador que implica que el tratamiento con probióticos no sólo es efectivo en el organismo

donde se aplica sino que existe la posibilidad de una transferencia vertical del efecto probiótico de estos microorganismos.

No obstante, y a pesar de todos los datos que indican que los probióticos son muy beneficiosos, se han descrito algunos efectos adversos tan dispares como flatulencia,

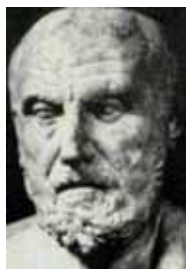


Figura 7. Busto de Hipócrates

estimulación inmunológica excesiva o infecciones sistémicas, si bien responden a dosis inadecuadas o individuos inmunodeprimidos. Salvando estos casos, se puede concluir que los probióticos son microorganismos muy útiles en la actualidad y existen muchos estudios en curso que posiblemente revelarán matices nuevos en el futuro, acercándonos un poco más a la utopía con la que comenzaba su Historia: “*Haz que tus alimentos sean tus medicinas*” (Hipócrates, siglo IV a. C.) (Figura 7).

BIBLIOGRAFÍA

Arunachalam, K. *et al* (2000) Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *European Journal Clinical Nutrition*, 54: 263-267.

Gill, HS *et al* (2000) Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019). *British Journal Nutrition*, 83: 167-176.

Hirayama K y Rasfter J. (2000) The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Microbes Infection*, 2000. 2 (6) 681-686.

Hoesl, CE *et al* (2005) “The probiotic approach: an alternative treatment option in urology” *European Urology*, 47: 288-296

Limdi, JK *et al* (2006) “Do probiotics have a therapeutic role in gastroenterology?” *World Journal of Gastroenterology* September 14; 12(34); 5447-5457

Otero, MC *et al* (2006) “Probiotic properties of vaginal lactic acid bacteria to prevent metritis in cattle” *Letters in Applied Microbiology* 43(1): 91

Parvez, S et al (2006) “Probiotics and their fermented food products are beneficial for health”
Journal of Applied Microbiology 100: 1171-1185)

Reid, G et al (2006) “Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and
evidence” World Journal of Urology 24: 28-32

Reid, G et al (2005) “Probiotics some evidence of their effectiveness” Canadian Family
Physician 51: 1487-1493

Reid, G et al (2003) “Potential uses of probiotics in clinical practice” Clinical Microbiology
Reviews, October 3: 658-672

Sanz, Y et al (2004) “Funciones metabólico-nutritivas de la microbiota intestinal y su
modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos” Acta pediátrica española 62, nº 11

Taras, D et al (2006) Performance, diarrhoea incidence, and occurrence of Escherichia coli
virulence genes during long-term administration of a probiotic Enterococcus faecium strain to
sows and piglets. Journal Animal Science 84: 608-617