



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: PROBIÓTICOS Y SALUD

Autor: Adolfo Salazar Díaz
Tutor: Marta Jiménez Ferreres
Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	3
3. Objetivos.....	5
4. Metodología.....	5
5. Resultados.....	5
5.1 Probióticos en enfermedades nutricionales y metabólicas.....	5
5.2 Probióticos en el sistema nervioso.....	8
5.3 Probióticos en el aparato genitourinario.....	9
5.4 Probióticos en la cavidad oral.....	10
5.5 Probióticos en el sistema digestivo.....	12
5.6 Probióticos en el sistema inmunitario.....	14
5.7 Probióticos en la piel.....	16
6. Discusión.....	17
7. Conclusión.....	17
8. Bibliografía.....	18

1. Resumen

Los probióticos son “microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del consumidor” (OMS). Además deben cumplir las características para ser consideradas como tal.

Nuestra microbiota intestinal se adquiere en los dos primeros años y luego se mantiene durante toda la vida. Se ha avanzado mucho en el estudio del intestino y se ha visto que muchas patologías tienen relación con nuestra flora intestinal. Un buen camino para curarlas puede ser el uso de probióticos.

Se ha hecho un estudio de patologías como la obesidad, el hígado graso no alcohólico, la depresión, la cistitis, vaginosis, vaginitis, caries, periodontitis, halitosis, candidiasis bucal, sida, diarreas, infección por *Helicobacter pylori*, enfermedad inflamatoria intestinal, en procesos alérgicos y en la piel. Algunas de éstos usos tienen una investigación más limitada y por lo tanto siguen en fase de estudio mientras que otras afecciones tienen ya comercializados productos probióticos para su prevención o tratamiento.

2. Introducción

Las personas conocen muy bien a las bacterias como causantes de enfermedades, pero no saben que desde hace miles de años se han utilizado para nuestro propio beneficio en la alimentación, como en el pan, el queso y el vino entre otros.

En 1980 apareció en Japón un concepto novedoso llamado alimentos funcionales (1). Fueron los primeros en reconocer su beneficio en la salud a partir de ensayo con cerdos en los que vieron que ayudaban y prevenían la diarrea por la ingesta de oligosacáridos. En humanos observaron que oligosacáridos de la leche, y más tarde fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos estimulaban el crecimiento de las bacterias intestinales. Sin embargo, el término prebiótico empezó a utilizarse en 1995 como concepto modulador de la microbiota intestinal. A partir de entonces ha ido creciendo el interés en la sociedad por el uso tanto de probióticos como su combinación con prebióticos y simbióticos. Hoy día, debido al cambio cultural que estamos experimentando con respecto a la dieta va tomando cada vez más interés éste tipo de

alimentos. (1) No sólo es importante la calidad de los nutrientes que tomamos sino también la capacidad que tenga nuestro organismo de asimilarlos, (2)

El consumo de alimentos con probióticos como el yogur se ha relacionado con efectos beneficiosos para la salud. Numerosos estudios han confirmado que los probióticos cuando son administrados en cantidades adecuadas son beneficiosos para el tratamiento de gastroenteritis o diarrea asociada al consumo de antibiótico o al síndrome del intestino irritable. También se ha descubierto en meta análisis que puede reducir la glucemia, disminuir la presión arterial o los niveles de colesterol entre otros. Los beneficios de los probióticos van más allá de lo gastrointestinal. (3)

Nuestro organismo interacciona con multitud de microorganismos que se encuentran tanto en la piel, tracto respiratorio, cavidad vaginal o tracto digestivo. La mayoría de los microorganismos se encuentran en el colon.

Estudios recientes han encontrado gran cantidad de información sobre el origen de nuestra composición bacteriana en el intestino. Dicen que estos microorganismos se adquieren principalmente al nacer y durante el primer año de vida. El embarazo, el parto y la lactancia condicionan nuestro bioma y por tanto tienen efecto a largo plazo para nuestra salud.

A partir de los dos años, la microbiota formada es prácticamente definitiva e igual que la del adulto. En la vejez, disminuyen el número de bífidobacterias debido a una inmunosenescencia.

Los probióticos para ser empleados como tal es necesario que cumplan una serie de requisitos:(4)

1. No ser patógenos ni tóxicos
2. Ser resistentes a los procesos tecnológicos y a las secreciones gástricas
3. Tener capacidad para adherir al epitelio intestinal y colonizar el tracto gastrointestinal aunque sea por cortos periodos de tiempo.
4. No tener efectos adversos
5. Ser estables
6. Tener un número adecuado de microorganismos para producir efecto beneficioso.
7. Ser compatibles con el formato del producto, para mantener las propiedades sensoriales.
8. Ser etiquetados de una forma veraz y con claridad para el consumidor.

3. Objetivos

- Explicar cómo ha llegado hasta ahora el empleo de microorganismos como terapia para la mejora de la salud humana.
- Plantear los requisitos que un microorganismo tiene que cumplir para considerarse probiótico y sus generalidades.
- Describir los diferentes campos en los que actúan los probióticos y su eficacia.
- Determinar las cepas más empleadas en cada patología.

4. Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre el uso y propiedades de los probióticos para curar o mejorar diferentes patologías. Se han desarrollado sus usos más conocidos en oficina de farmacia y otros usos menos conocidos en los que se han llevado a cabo estudios recientemente y tienen menos evidencias científicas pero con gran potencial para seguir investigando.

La búsqueda de información se ha basado principalmente en el uso de palabras clave como probioticos y microbiota intestinal en español o en inglés, encontrando artículos e investigaciones científicas interesantes en PubMed y en Google Académico así como artículos encontrados en la Sociedad Española de Probióticos (SEPYP), en la página web de la Biblioteca UCM de Farmacia y en libros de nutrición.

El trabajo se ha estructurado en función de la patología y de su localización en nuestro organismo, véase

5. Resultados

PROBIOTICOS EN ENFERMEDADES NUTRICIONALES Y METABOLICAS

OBESIDAD

Evidencias contrastadas demuestran una microbiota específica en la patología de la obesidad. Una baja diversidad de microbiota ha sido relacionada con obesidad y enfermedad inflamatoria intestinal.

Generalmente los 3 tipos de microbiota predominante son del género *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*, sin embargo en estos pacientes el género *Bacteroides* y *Firmicutes* constituyen el 90% de la flora bacteriana.

El gran consumo de alimentos con grasas saturadas y azúcares simples ha sido asociado con cambios nocivos en la microbiota intestinal provocando inflamación y alterando la función de barrera del intestino. Para contrarrestar estos cambios que alteran a la homeostasis energética, se han desarrollado estudios sobre probióticos que manipulen la microbiota en pacientes con sobrepeso para que mejore su salud.

Algunos estudios hechos con ratones han visto que los ratones criados en condiciones estériles comparados con ratones convencionales, necesitan un 30% más de calorías para mantener su peso y parece que no pueden tener una obesidad relacionada con la dieta. Sin embargo, estos ratones libres de gérmenes con microbiota convencional tienen incrementados los niveles de triglicéridos y de grasa, así como aumento de resistencia a la insulina.

El mecanismo detrás de este proceso está siendo investigado pero podría tratarse de mecanismo de conseguir energía de la dieta, regulación del apetito y cambio de hábitos alimenticios.

Otro mecanismo en el cual la microbiota juega un papel en la obesidad es por una inflamación de la pared intestinal y una alteración de la permeabilidad. No se sabe el origen de la inflamación, quizás por lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas, que es transportado desde el lumen intestinal a la circulación sistémica.

La microbiota intestinal del obeso tiene la capacidad de conseguir más energía de la dieta y disminuir factores endógenos que ayudan a la deposición de la grasa. Es capaz de convertir complejos polisacáridos en ácidos grasos de cadena corta y monosacáridos. Los ácidos grasos de cadena corta aparte de ser una fuente de energía también secretan señales moleculares que afectan al metabolismo y a la ingesta de energía por la modulación del tránsito intestinal.

La microbiota del obeso ha sido asociada con un enlentecimiento del tránsito intestinal ya un mejor aprovechamiento de las calorías de la dieta y una resistencia a la insulina. También la capacidad de polisacáridos no absorbibles a través del lumen promueve la lipogénesis de novo en hígado y tejido adiposo.

Los ácidos grasos de cadena corta provocan un cambio en la regulación del apetito haciendo que se reduzca y que aumenta la sensación de saciedad. Estas señales se

regulan con Glucagón tipo 1 (GLP1) que disminuye apetito y consumo calórico y por Grelina que incrementa el consumo calórico.

Para este síndrome metabólico ha sido estudiado el uso de probióticos como medida de tratamiento. Un tratamiento de 8 a 12 semanas con probióticos puede tener una reducción del peso, de índice de masa corporal, de colesterol LDL, disminución de la presión sanguínea, proteína C reactiva, así como la grasa acumulada y la resistencia a la insulina. Para el estudio se utilizaron varias cepas de probióticos, las cuales resultaron ser eficaces en un amplio grupo de sujetos. Los estudios de esta línea se centran en probióticos de diferentes cepas de *Lactobacillus* (*L. delbrueckii*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. rhamnosus*) y *Bifidobacterium* (*B. lactis*, *B. longum*, *B. breve*). Sin embargo, es necesario seguir con la búsqueda de las cepas más eficaces en esta línea de tratamiento. (5)

HÍGADO

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la acumulación de grasa en el hígado que no es causada por consumir alcohol. EL HGNA es la patología más común teniendo un aumento rápido de morbilidad tanto en niños como en adultos en los últimos años y llegando a ser un problema de salud en países desarrollados. Además, no existe a día de hoy ningún medicamento eficaz.

Estudios han revelado que la alteración de la flora intestinal podría jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

Recientemente, se han encontrado efectos beneficiosos al mejorar la composición de la flora y modular la interacción intestino hígado. Sin embargo, sus efectos terapéuticos provocan controversia.

En un metanálisis llevado a cabo por Ma y col. se vio que, aunque los probióticos no tenían un impacto directo sobre los niveles de glucemia e insulina, podían alterar la resistencia a la insulina en pacientes con HGNA y, es que esta enfermedad es asociada a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia independientemente de factores genéticos que reducen la sensibilidad a la insulina y aumentan los niveles de triglicéridos. La acumulación de colesterol derivado de las rutas biosintéticas provoca alteración del transporte intracelular del colesterol, afectando al hígado y provocando esteatosis, inflamación y fibrosis. Los probióticos mejoran los niveles de lípidos en el organismo

paliando este problema. Sin embargo, estas mejorías solo se ven en determinados estudios, pudiendo afectar la raza de la población a la mejora con este tratamiento.

Aunque estudios iniciales vieron beneficio con la ingesta de probióticos, el metanálisis actual encontró que los probióticos mejoran resultados como la sensibilidad de la insulina, el colesterol total, HDL, TNF- α y TG pero no mejora el índice de masa corporal (IMC), glucosa o insulina en adultos con HGNA.

Estos resultados no son suficientes para comparar los efectos de los probióticos entre la población de HGNA adulta y la infantil, debido a que hubo variables como la cantidad de dosis, el método diagnóstico y de medida y que en algunos ensayos no se llevo a cabo la biopsia de hígado que es el método “gold standard” para la evaluación del HGNA. (6)

PROBIOTICOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

El término psicobiótico ha sido introducido para describir a un tipo de probióticos, que en cantidades adecuadas provocan beneficio en el cerebro mediante interacción del intestino con el sistema nervioso. (7)

Los microorganismos del aparato gastrointestinal son capaces de producir sustancias como serotonina o ácido gamma butírico y enviarlas al sistema nervioso.

La depresión es un trastorno mental que afecta a la vida diaria de las personas y que empeora su calidad de vida. Actualmente hay 350 millones de personas con depresión.

Debido a la capacidad que tiene la microbiota de interaccionar con el cerebro, los científicos están más convencidos de que nuestro intestino puede tener un gran impacto en la mente. La WHO (WorldHealthOrganisation) prevé que para 2020 la depresión será la segunda causa de enfermedad por número. (7)

Un estudio hecho por Naseribafrouei analizó las heces de 55 individuos tanto con depresión como sin ella encontrando un incremento de bacterias fecales en los pacientes con depresión. (8)

En un estudio en ratas modificadas con depresión se vio que podía revertirse la patología administrando *Bifidobacterium infantis*. Los resultados mostraban que incrementaban los niveles plasmáticos de triptófano en plasma y reducían las concentraciones de serotonina en la corteza frontal, y de metabolitos y dopamina en la cortical, disminuyendo los síntomas de la depresión.

En otro estudio con *Lactobacillus rhamnosus* en ratas los niveles de depresión disminuyeron en 28 días de tratamiento. (9)

En un Estudio con humanos se observaron que administración de *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum* y placebo durante 30 días disminuían los niveles de estrés y depresión en aquellos pacientes en los que su administración de probióticos fue tomada regularmente. (10)

En otro estudio en humanos se encontraron mejorías con ocho semanas de ingesta de probióticos en pacientes con trastorno depresivo mayor. (10)

PROBIOTICOS EN EL APARATO GENITOURINARIO

En los hombres, la microbiota en el aparato genitourinario es escasa ya que la orina limpia la uretra periódicamente y el orificio de salida está separado del ano. Sin embargo, el uso de pañales en niños y ancianos facilita este tipo de infecciones.

En las mujeres, su fisiología determina el estar más expuesta a infecciones. La separación de la uretra y la vagina hace que no se lave esta última y su proximidad con el ano también facilita la entrada de microorganismos. (11)

La mucosa vaginal está recubierta por una exudación propia del epitelio rica en nutrientes, como glucosa y aminoácidos y facilita la colonización de la cavidad por las bacterias que constituyen la microbiota autóctona. La abundancia del exudado también depende de la secreción estrogénica, por lo que es mayor durante la edad fértil y de la presencia de organismos indeseable provocando que sean arrastrados al exterior.

En niñas premenárquicas el sistema endocrino está en reposo. Por tanto, presentarán una microbiota que proviene de la piel y del intestino.

A partir de la pubertad, la producción de estrógeno facilita la colonización de *lactobacillus*, que generan ácidos orgánicos y agua oxigenada que eliminarán patógenos potenciales.

En el embarazo se producirá una inmunosupresión para evitar posibles rechazos del embrión. Este mecanismo se verá compensado por una disminución del pH vaginal.

En mujeres postmenopáusicas disminuyen los niveles estrogénicos y tendrán una microbiota de bacterias de la piel e intestino. Sin embargo, el 50% de las mujeres conserva la población de *Lactobacillus*(si no podría incrementarse con terapia hormonal).

Las afecciones más frecuentes son:

- Vaginosis, que es una alteración del ecosistema vaginal, disminuyendo los *Lactobacillus* y aumentando especies como *Gardenella vaginalis*, *Bacteroides/Prevotella* y *Mobiluncus*.
- Vaginitis, que es una inflamación de la mucosa provocada por un desequilibrio de la microbiota vaginal.

Los probióticos utilizados generalmente son una o varias cepas concretas de *Lactobacillus*. Se consideran que tienen un efecto adyuvante en el tratamiento de la vaginosis y la vaginitis. Se han de utilizar tras el tratamiento con antibióticos de la infección con el objetivo de favorecer una recolonización de la mucosa y un descenso del pH vaginal antes de que el patógeno se pueda recuperar. Por eso mismo, se consideran útiles en la prevención de recurrencias de infecciones vaginales y urinarias incluyendo vulvovaginitis candidiásica recurrente. (11)

El uso de probióticos después de la menopausia es limitado, aunque si se utilizan con pacientes tratados con estrógenos facilitaría la colonización por los *Lactobacillus*.

La vía de administración de estos probióticos suele ser de forma oral mediante cápsulas o vía vaginal mediante óvulos o tampones que podrán ser liofilizados que tardarían más en hacer efecto pero no se estropearían, o refrigerados que si se corta la cadena de frío perderían su efectividad. (12)

Las infecciones intrauterinas a menudo desencadenan un parto prematuro. Hay dos condiciones esenciales que provocan el parto prematuro, por un lado los microorganismos infecciosos que invaden la cavidad fetal siendo reconocidos por el sistema inmune provocando una de parto prematuro y por otro un numero alto de bacterias puede desencadenar una reacción de inflamación y posteriormente el parto prematuro. (13)

PROBIOTICOS EN LA CAVIDAD ORAL

Para que produzcan un resultado efectivo en la boca, los probióticos necesitan sobrevivir durante un periodo largo de tiempo EL problema que presentan es que no consiguen adherirse como por ejemplo *L. salivarius W24*, en cambio, si se combina con un microorganismo comensal, muestra resultados positivos. Esto también le pasa a *L. plantarum* y *L. rhamnosus* que forman biofilms cuando se unen a *Actinomyces naeslundii*.

Todavía se desconoce el modo de acción que ejercen en la cavidad oral, sin embargo se supone que pueden actuar o bien por competitividad con los nutrientes y sitios de adhesión de *S. mutans* o bien por coagregación cambiando la composición de los biofilms previniendo la caries y enfermedades periodontales. También podrían actuar produciendo metabolitos como amonio, peróxido de hidrogeno para eliminar patógenos como hace *Weissellacibaria*. Las enzimas producidas por algunos como *L. brevis* que produce arginina deiminasa previene formación de nitrito en pacientes con periodontitis. Por último otro mecanismo efectivo sería la secreción de citoquinas proinflamatorias que provoca una estimulación de la inmunidad innata produciendo IgA y estimulando fagocitos. (14,15)

Sus aplicaciones en la cavidad oral pueden verse en diferentes patologías:

CARIES DENTAL

La aparición de caries dental es atribuida principalmente a *Streptococcus mutans*. El hecho de que descomponga rápidamente el azúcar y produzca polisacáridos insolubles en agua lo convierte en nocivo.

Se ha demostrado en un estudio de doble ciego que las cepas de *Lactobacillus rhamnosus GG* y *Bifidobacterium animalis subs. Streptococci* en tabletas de chicle reducen la placa bacteriana causando una disminución de la gingivitis. (16)

También otro estudio en niños de 4-5 años con ingesta *Lactobacillus rhamnosus GG* en la leche durante períodos largos reduce el número de caries (16)

PERIODONTITIS

Con respecto a la periodontitis, en un estudio limitado con pacientes con bastante variabilidad se observa que ayuda en el tratamiento como coadyuvante, pudiendo controlar la placa decreciendo el número de patógenos (17)

Tsubura y col. con un colutorio bucal que contenía *B. subtilis* redujeron la gingivitis y el número de patógenos periodontales en los pacientes. (18)

Toivianen y col. Administraron pastillas con *L. rhamnosus* y *B. animalis* durante 4 semanas de estudio y demostraron que decrecía la placa bacteriana y la gingivitis en adultos. (18)

HALITOSIS

El mal olor bucal o halitosis es producido por componentes volátiles sulfurosos de bacterias anaerobias gran negativas. La halitosis es atribuida a un desajuste en los niveles de microorganismos comensales de la cavidad oral.

Se ha visto que administrando *E. coli Nissle* a una niña de 9 años de edad con halitosis se redujo la cantidad de componentes volátiles sulfurosos. (15)

También se ha estudiado la acción de *L. salivarius WB21* administrándose en tabletas con xilitol durante 4 semanas comprobándose una mejoría. (15)

CANDIDIASIS ORAL

La candidiasis oral es causada por una invasión de *Cándida albicans* en pacientes de edad avanzada o inmunodeprimidos.

Hatakka y sus colaboradores administrando queso que contenía cepas de *L.rhamnosus* GG y *Propionibacterium fredenreichii* durante 6 semanas se demostró una reducción significativa de *C. albicans*. (15)

Dos santos y sus colaboradores también con la administración de probiótico *Yakult LB* (*L. casei* y *B. breve*) reduce los niveles de *C. albicans*. (15)

SIDA

Estudios llevados a cabo por Lin Tao en 2008 proponen que las cepas de *Lactobacillus* se unen a la manosa de la cubierta del VIH colonizándola y previniendo una mayor propagación del virus. (15)

PROBIOTICOS EN EL SISTEMA DIGESTIVO

DIARREA INFECCIOSA

El uso de probioticos para tratar la diarrea aguda no enteroinvasiva leve o moderada en niños resulta útil con *Lactobacillus casei* GG (LGG) y *Lactobacilus reuteri* y en adultos LGG y *S. boulardi*.

Los microorganismos más efectivos son LGG, *S.boulardi*, *Lactobacilus reuteri* y *Lactobacilus acidophilus*.

Los microorganismos más efectivos son LGG (cantidades superiores a 10^{10} UFC).

La dosis recomendada es de 250 mg de *Sacharomyces* para lactantes y 500mg para

niños y el beneficio se consigue para diarreas de causa vírica y si se administran en las primeras 48 horas. (4)

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

El tratamiento con estos medicamentos provoca un cambio de la microbiota en el intestino y por lo tanto en el revestimiento epitelial, alterando la absorción de nutrientes intraluminales y la barrera inmunitaria.

S. boulardi y *L. GG* ayudan a la recuperación funcional de la mucosa. La revisión de Cochrane evalúa en 10 estudios en pacientes de 1 mes a 15 años comprobando una menor incidencia de diarrea en individuos tratados. (4)

DIARREA ASOCIADA A CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Los trabajos publicados no son concluyentes para el tratamiento y prevención de la diarrea asociada a *C. difficile*. En casos de recaída con persistencia, tras el tratamiento específico la ingesta de probióticos de *S. boulardi* y *L GG* ayudaría a la recuperación. (4)

HELICOBACTER PYLORI

El *Helicobacter pylori* es la infección bacteriana crónica más común en el ser humano, pudiendo ocasionar úlceras gástricas, cáncer de estómago y linfoma además de otras enfermedades no gástricas.

Diversos estudios in vitro sugieren que determinadas cepas de *Lactobacillus* son capaces de inhibir a *H. pylori*. También probióticos tomados in vivo como profilaxis evita o reduce la infección. (19)

En un metanálisis de Zheng y col. (21) evalúan el impacto de las formulaciones probióticas con *Lactobacillus* en el tratamiento erradicador de *H. pylori* se evidencia un aumento de las tasas de erradicación sin observar impacto beneficioso en la aparición de efectos adversos. El problema que se observa es la heterogeneidad de los metanálisis que impide una aplicación adecuada a la práctica clínica.

Estudios recientes han demostrado eficacia cercana al 90% con el tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto, siendo una alternativa eficaz incluso cuando hay resistencia a claritromicina. A medida que crece el número de antibióticos y la duración de las

terapias, lo hace también el número de efectos adversos pudiendo afectar a la adherencia. Es aquí donde puede ser más interesante la implementación de probióticos. Destacar el escepticismo al uso por el momento de probióticos para esta patología debido a la escasa investigación con la terapia cuádruple sin bismuto siendo la mayoría con el tratamiento de la triple terapia clásica que es una terapia bien tolerada. (20)

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El término Enfermedad Inflamatoria Intestinal incluye dos trastornos de etiología desconocida, la enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa. Son enfermedades crónicas que provocan una activación del sistema inmunitario, atacando al propio cuerpo por error y destruyendo el tejido sano; alternan episodios de inducción con momentos de remisión. (21)

COLITIS ULCEROSA

Se ha visto en un estudio que la mezcla de probióticos llamada VSL 3 (diferentes cepas de *S. termophilus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) es eficaz en el mantenimiento de la remisión. (22)

En adultos se han descrito dos grandes estudios aleatorizados y controlados resultando la cepa de *E. Coli Nissle* igual de eficaz que la mesalazina. (4)

ENFERMEDAD DE CROHN

Los probióticos más empleados para ésta enfermedad han sido *E. coli Nissle*, *S. boulardi* y *L.GG*, sin embargo se ha visto que son estudios pequeños y con muestras abiertas, no generando suficiente evidencia científica ni demostrando eficacia en el mantenimiento de la remisión ni en la prevención. (23)

RESERVORITIS

Es una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta al reservorio ileal. Se ha comprobado que la mezcla de probióticos VSL 3 ha resultado eficaz, siendo inducida la remisión con el tratamiento clásico con antibiótico. (4)

PROBIOTICOS EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Todos los microorganismos que llegan al intestino interaccionan con las células dendríticas del epitelio intestinal iniciando el proceso de presentación de antígeno y la consecuente activación de linfocitos T y una respuesta inmunitaria. Los lipopolisacáridos (LPS) que se encuentran en la membrana de las bacterias Gram – provoca un gran efecto inflamatorio. El LPS actúa uniéndose al receptor TLR4 y al TLR2 los cuales tienen función de estimular citoquinas inflamatorias endógenas como TNFalfa y la interleucina 6. De esta forma las bacterias comensales tienen la capacidad de estimular y mantener un ambiente proinflamatorio en el organismo. Se ha demostrado que el consumo de probióticos se asocia a una mayor concentración de bacterias Gram + (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) en las deposiciones y a una disminución de las Gram -. (24)

ALERGIAS

Las alergias son problemáticas caracterizadas por una reacción de hipersensibilidad, mediadas por procesos inmunológicos. La dermatitis atópica, la rinoconjuntivitis, el asma son las más comunes.

En estudios en animales para ver la prevención de alergias con probióticos, se observó que unas cepas como *E.coli Nissle*, *Lactococcus* y algunas *Bifidobacterias* provocaban mejoras en el sistema inmune, sin embargo otras cepas producían efectos negativos.

En 5 estudios con humanos, parecieron tener todos un aparente efecto protector. En el estudio de Kalliomacki y col. los resultados positivos no eran mantenidos a largo plazo y en el estudio de Kopy col. no demostraron efecto a corto plazo. En niños, el mismo porcentaje desarrollo alergia y los niveles de IgE fueron los mismos.

En 3 estudios con animales para evaluar el tratamiento de alergias, se observó una reducción de la respuesta alérgica, disminuyendo los niveles de Th2 (Ig1, IgE e IL4) y aumentando los de Th1 (TNFalfa e IFNgamma). Se utilizaron cepas solas o combinadas de *L. lactis*, *L. casei*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. animalis*, *L.plantarum*, *L.rhamnosus*.

En estudios con humanos para el tratamiento de alergias, se vio mejoría en los niveles de dermatitis atópica severa en aquellos pacientes tratados con probióticos, en otros

pacientes menos, y en algunos no se vio mejoría. Las cepas más estudiadas han sido *L. rhamnosus* y *LGG*.

Aunque en los estudios con animales se observa mejoría, en los estudios con humanos no se observan conclusiones claras de mejoría sobre todo a largo plazo

Los efectos de los probióticos en la inmunidad innata están bien documentados, causando un incremento de la actividad antipatogénica. Sin embargo, los resultados de diferentes cepas en la inmunidad adaptativa necesitan mejorarse.

Será conveniente hacer estudios *in vitro* para determinar en cada cepa las citoquinas secretadas de linfocitos y enterocitos. Esto nos servirá para conocer de forma clara la capacidad inflamatoria o antiinflamatoria de cada cepa de probiótico. (25)

PROBIOTICOS EN LA PIEL

El creciente interés sobre nuestra microbiota contrasta con el empleo cada vez mayor de agentes biocidas en nuestros geles de baño, jabones o desodorantes por miedo a contagio de enfermedades. (26)

La microbiota de la piel seguramente protege de enfermedades y contribuye a la salud del individuo. Además de funcionar como barrera contra microorganismos invasores también será relevante en el desarrollo del sistema inmunológico competente. Por eso mismo se están llevando investigaciones con probióticos en afecciones dermatológicas.

Las bacterias predominantes en la piel son el género Actinobacteria (60%) (Corinebacterias y Propionibacterias y Firmicutes (25%)(*Staphylococcus epidermidis*)

Sabemos que el envejecimiento cutáneo corresponde a la expresión de un programa genético influido por diversos factores ambientales como alimentación, estilo de vida, exposición a toxinas o a luz ultravioleta. El daño proveniente de la radiación ultravioleta UVB produce cambios morfológicos y una disminución del número de células de *Langerhans* la epidermis alterando su función. También produce una supresión de respuesta T1 hacia una respuesta T2, una estimulación de linfocitos T reguladores y una alteración de las células *Natural killer*, con un efecto final de inmunosupresión (26)

Un estudio con 54 pacientes registró una recuperación más rápida de la homeostasis de la piel al comparar biopsias de sujetos tratados con suplementación de *Lactobacillus johnsonii* con los que recibieron placebo. Aun así se requieren estudios con más número de pacientes para corroborar estas observaciones. (26)

6. Discusión

En la última década está habiendo un auge en la rama de la investigación de probióticos ya que pueden ser una alternativa a los fármacos porque no produce efectos secundarios ni toxicidades.

Los esfuerzos de la investigación en este campo contribuyen a entender el papel tan importante que juega los microorganismos comensales del intestino y su relación simbiótica con el ser humano.

Estos últimos años se está investigando la interacción de intestino con el cerebro, el impacto que tiene la flora intestinal en el metabolismo energético o la modulación del sistema inmune entre otros.

En la oficina de farmacia cada vez hay más variedad de probióticos para numerosas afecciones y la mentalidad de las personas a ingerir este nuevo tipo de cura va cambiando.

Todavía queda un camino que recorrer y determinar mediante estudios, que cepas, que dosis y durante cuánto tiempo deberían realizarse los tratamiento ya que a veces varias cepas provocan efectos antagónicos que disminuyen el éxito del tratamiento. También falta evaluar con rigurosidad la seguridad de tratamientos en determinadas enfermedades de carácter infeccioso y en grupos de edad como ancianos, niños o embarazadas que puede suponer un riesgo para su salud.

Dentro de una década veremos si los probióticos han sido sólo una moda pasajera de los medicamentos “naturales” o si de verdad se ha conseguido desarrollar productos capaces de conseguir mejorías sustanciales en el organismo para igualar a los fármacos o servir de medicación coadyuvante.

7. Conclusión

Los probióticos pueden utilizarse para mejorar la simbiosis entre la microbiota intestinal y nuestro organismo

Actualmente hay datos científicos concluyentes en la eficacia y seguridad de los probióticos para algunas afecciones.

- En la obesidad aunque los resultados son escasos existen mejorías en niveles lipídicos, de presión arterial y de resistencia a la insulina siendo precarios los cambios en el Índice de Masa Corporal.

- En el HGNA mejora la resistencia a la insulina y los niveles de glucemia alterados por ésta patología. También mejorando los niveles lipídicos y frenando así una esteatosis hepática. Sus resultados pueden verse influenciados por la raza de la población.
- En la depresión incrementan los niveles plasmáticos de triptófano y reduce la concentración de serotonina en la corteza frontal, y de dopamina en la cortical, disminuyendo los síntomas de la depresión.
- En la vaginosis y vaginitis ayuda a restablecer el pH lo más rápido posible y repoblar la flora, previniendo éstas patologías.
- En la caries dental, periodontitis, halitosis y candidiasis oral descienden la cantidad de microorganismos indeseados y reduce las infecciones
- En la diarrea se ve mejora tanto en la infecciosa como asociada a antibióticos, sin embargo, en la asociada a *C. difficile* solo ayudaría a mejorar la recuperación con los tratamientos específicos.
- En la infección por *H. pylori* no se observa beneficios en los efectos adversos y la terapia triple clásica funciona bien. Podría utilizarse cuando en un futuro haya más resistencias a los antibióticos y los efectos adversos puedan afectar a la adherencia.
- En la Colitis Ulcerosa es eficaz en el mantenimiento de la remisión sin embargo en la Enfermedad de Crohn no se ha demostrado eficacia.
- En alergias, sobre todo en Dermatitis Atópica, se ven mejorías a medio plazo y dudosas a largo plazo.
- En patologías de la piel mejora la inmunosupresión provocada por daños externos que afectan a la piel y ayuda a una recuperación más rápida.

8. Bibliografía

1. Binns N. Probiotics, prebiotics and gut microbiota. *ILSI Europe 2013*. Disponible en: <http://www.sepyp.es/archivos/descargas/pdf/MonograficoILSIPrebioticsProbiotics.pdf>
2. Amores R, Calvo A, Maestre JR, Martínez-Hernández D. Probioticos. *Revista Española de Quimioterapia* 2004 volumen 17. Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/17/2/131.pdf>
3. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2011; 23(3):187-92.

4. Gil A, Tratado de nutrición tomo 4. Nutrición clínica 2ª edición. *Panamericana* 2010; 325-36.
5. Nova E, Pérez de Heredia F, Gómez-Martínez S, Marcos A. The role of probiotics on the microbiota: effect on obesity. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for parenteral and enteral nutrition* 2016; 31(3):387-400.
6. Gao X, Zhu Y, Wen Y, Liu G, Wan C. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatology Research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2016; 46(12):1226-1233.
7. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized. *Nutrients* 2016; 6;8(8).
8. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology and Motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2014; 26(8):1155-62.
9. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic bifidobacteria infantis: an assesment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of psychiatric research* 2008; 43(2):164-74.
10. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*.2016; 32(3):315-20.
11. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Disponible en: www.sepyp.es/probioticos-y-prebioticos.pdf
12. Suárez E, Beltrán D, Daza M, González SP, Guerra JA, Jurado AR, Ojeda D, Rodríguez J M. La microbiota vaginal: composición y efectos beneficiosos. Consenso sobre usos de los probióticos en ginecología. Disponible en: http://www.sepyp.es/probiot_vaginales.pdf
13. Zhou X, Brotman RM, Gajer P, Abdo Z, Schütte U, Ma S, Ravel J, Forney LJ. Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infectious diseases in obstetrics and gynecologic* 2010; 2010:737425.
14. Archana Muralidhar Menon. Implication of probiotics on oral health: past to present *DPU Journal of Dental Research and Review* 2016; 36-41.
15. Jorgensen R, Keller K. Use of probiotics in future prevention and treatment of oral infections. *Oral Infections and General Health* 2016; 125-136.

16. Toiviainen A, Jalasvuori H, Lahti E, Gursoy U, Salminen S, Fontana M, Flanagan S, Eckert G, Kokaras A, Paster B, Söderling E. Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clinical oral investigations* 2015; 19(1):77-83.
17. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota. *Journal of Clinical Periodontology* 2011; 11:159-77.
18. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, and Haytac MC. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology* 2013; 40(11):1025–1035.
19. Khani S, Hosseini HM, Taheri M, Nourani MR, Imani Fooladi AA.. Probiotics as an alternative strategy for prevention and treatment of human diseases: a review. *Inflammation&allergy-drug targets* (Formerly Current Drug Targets - Inflammation & Allergy), *Bentham Science Publishers* Volume 11, Number 2, April 2012, pp 79-89(11)
20. Probióticos en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*: sin evidencia para su uso generalizado. *Revista española de enfermedades digestivas* 2013. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n8/es_editorial.pdf
21. Medina-Benítez E, Fuentes-Lugo D, Suárez-Cortina L, Prieto-Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/eii.pdf>
22. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, Simone C, Sartor RB. Probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 2005;100: 1539-1546.
23. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences* 2008; 53(9):2524–31.
24. Farías MM, Kolbach M. Probióticos y prebióticos: ¿beneficio real en dermatología? *Elsevier* 2011; 26:227-30.
25. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the biology gut immune system and allergic reactions. *Journal of leukocyte Biology*. 2011; 89(5):685-95.
26. El probiótico y la piel. Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/los-probioticos-y-la-piel/>