

PROBIÓTICOS Y SISTEMA INMUNITARIO INTESTINAL (I)

Luis P. Núñez Medina

Estudios experimentales han demostrado la importancia de los microbios intestinales sobre la regulación de la respuesta Inmune y la tolerancia oral, así también existe evidencia de que los Probióticos, además de otros efectos beneficiosos, poseen una acción inmunomoduladora.

Este es el primero de dos artículos sobre Probióticos y Sistema Inmunitario Intestinal. En este artículo nos referiremos a la flora intestinal, tocaremos algo sobre historia, definiremos Probióticos, prebióticos, simbióticos, bifidógenos, agentes bioterapéuticos y revisaremos las clases de Probióticos.

En el siguiente artículo, a publicarse posteriormente, trataremos acerca del Sistema Inmunitario intestinal, su relación con la flora intestinal y los Probióticos, se explicará el modo de acción y el efecto inmunomodulador de los Probióticos sobre la hipersensibilidad, la autoinmunidad, la inflamación, y los probables efectos anticancerígenos.

INTRODUCCIÓN

El Sistema Inmunitario es imprescindible para la vida y le permite a los seres vivos preservar su identidad e integridad. Se ha estimado que un individuo normal alberga unos 1,250 gramos de bacterias (cerca de 10^{14} células bacterianas mientras que el cuerpo humano tiene cerca de 10^{13} células) (Fig 1), 1000 gramos (g.) de bacterias están en el tracto Gastrointestinal, 20 g. en la boca, otro tanto en la vagina y 200 g. en la piel.

Se ha estimado la existencia de unas 400 especies de bacterias, que juegan un importante rol en la salud humana. La mayoría de esas bacterias no causan daño y más bien contribuyen positivamente al crecimiento y desarrollo humano normal; pero algunas tienen influencias negativas, que de no ser por el Sistema Inmunitario, podrían invadir los tejidos causando enfermedad y muerte. Es por lo tanto importante que el balance de estos microbios debe ser mantenido a favor de las bacterias beneficiosas (1). Es ampliamente aceptado que el equilibrio de la población de microbios en el tracto Gastrointestinal puede jugar un papel clave para conservar la salud y el bienestar del ser humano. Las infecciones gastrointestinales y la administración de antibióticos, por vía oral o parenteral, alteran el equilibrio de la flora intestinal. La atención hacia la flora natural autóctona y la atención especial para mantener la flora intestinal, son parte de las recientes tendencias enfocadas al bienestar general y las condiciones saludables de vida, en las que la alimentación sana y bien equilibrada ocupa un lugar central.

Figura 1

Microorganismo	Colonias viables (por gramo de materia fecal)
Escherichia	1 Millón – 1 Billón
Clostridium	0 – 1 Millón
Perfringens	1000 – 1 Billón
Streptococos	1 Millón – 1 Billón
Bacteroides	10 Millones – 10 Billones
Lactobacilos	

Algunos de los efectos de la flora intestinal (2) son:

- La modificación cualitativa del intestino.
- Su papel sobre la degradación de los nutrientes.
- La síntesis de vitaminas
- La producción de ácidos grasos volátiles y la reabsorción de metabolitos bacterianos.
- Síntesis de aminos activas y poliaminas.
- El papel sobre los productos de secreción endógena.
- La producción de gases.
- La acción sobre el metabolismo de los xenobioticos.

Existen ciertas características propias de la microflora colónica en donde predominan las bifidobacterias entre las que encontramos la producción de ácidos grasos de cadena corta y de ácido láctico como producto de la fermentación de los carbohidratos, que disminuyen el pH en el colon creando un medio donde las bacterias potencialmente patógenas no pueden crecer y desarrollarse. También producen las llamadas bacterocinas, que actúan como antibióticos e inhiben a las bacterias patógenas. Estimulan al Sistema inmune, especialmente el intestinal y tienen la capacidad de sintetizar algunas vitaminas del complejo B.

Las infecciones persistentes en el tracto intestinal causan pérdidas apreciables de Inmunoglobulinas, linfocitos y otras células y moléculas efectoras así como, nutrientes que llevan al organismo a una inmunodeficiencia secundaria, esto desarrolla un ciclo que causa el deterioro severo del individuo. Las inmunodeficiencias secundarias son asociadas frecuentemente a enfermedades diarreicas, estas alteraciones desestabilizan de forma temporal o permanente algunos componentes de la inmunidad e incrementan la susceptibilidad a las infecciones.

La malnutrición aumenta los procesos infecciosos y específicamente las diarreas infecciosas que aumentan la frecuencia de infecciones en la mucosa y una disminución de la motilidad intestinal que constituye la pérdida de una de las características funcionales más importantes para el control de la proliferación bacteriana. El sobrecrecimiento de bacterias en el tracto intestinal produce una disminución de la formación de la micela, el aumento de ácidos biliares produce un incremento en la permeabilidad de la mucosa, permitiendo la absorción de macromoléculas incluyendo los antígenos foráneos y toxinas. La actividad

* Estudios de Post-Grado: Doctorado en Medicina, Maestría en Salud Ocupacional. Médico asistente y Jefe de la Unidad funcional de Inmunoterapia del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de la seguridad Social (EsSalud). Lima-Perú. Miembro del Comité de Investigación del HNERM. Profesor del Curso de Inmunología (Fac. de Odontología) en la Universidad San Martín de Porres Lima-Perú

mitótica de las células crípticas disminuye, retardando la producción, migración y maduración de los enterocitos y se produce un mecanismo de reparación defectuoso en la mucosa intestinal (3) (4). La superficie de la mucosa intestinal tiene mecanismos de defensa que discriminan adecuadamente entre la flora comensal, la simbiótica y los patógenos exógenos (4).

La población total y la composición de la microflora bacteriana varían mucho en las diferentes partes del tracto digestivo, y dependen del pH y del oxígeno. La concentración más baja se encuentra en el estómago (siendo el bajo pH luminal el factor principal que limita su desarrollo) y la concentración más alta se encuentra en el colon, donde se hallan niveles muy elevados (5) (ver figura 2).

Esta microflora es el resultado de interacciones entre bacterias, huésped y medio externo y tiene una importancia fundamental en el individuo sano así como en el enfermo. Su desarrollo se inicia en el momento del nacimiento y después continúa un proceso lento y gradual que se completa en varios años.

Esta microflora desempeña un papel importante como barrera en la prevención de infecciones. La influencia de esta microflora en la activación del Sistema Inmunitario asociado con las mucosas ha sido bien demostrada, como también su participación en el proceso de Tolerancia oral.

Las sustancias PROBIÓTICAS, contienen microorganismos viables y su consumo puede influir positivamente en la salud humana y animal. La evidencia de los beneficios que aporta la modificación de la flora intestinal a través de la ingesta deliberada de probióticos tiene bases cada vez más firmes y está ganando credibilidad científica.

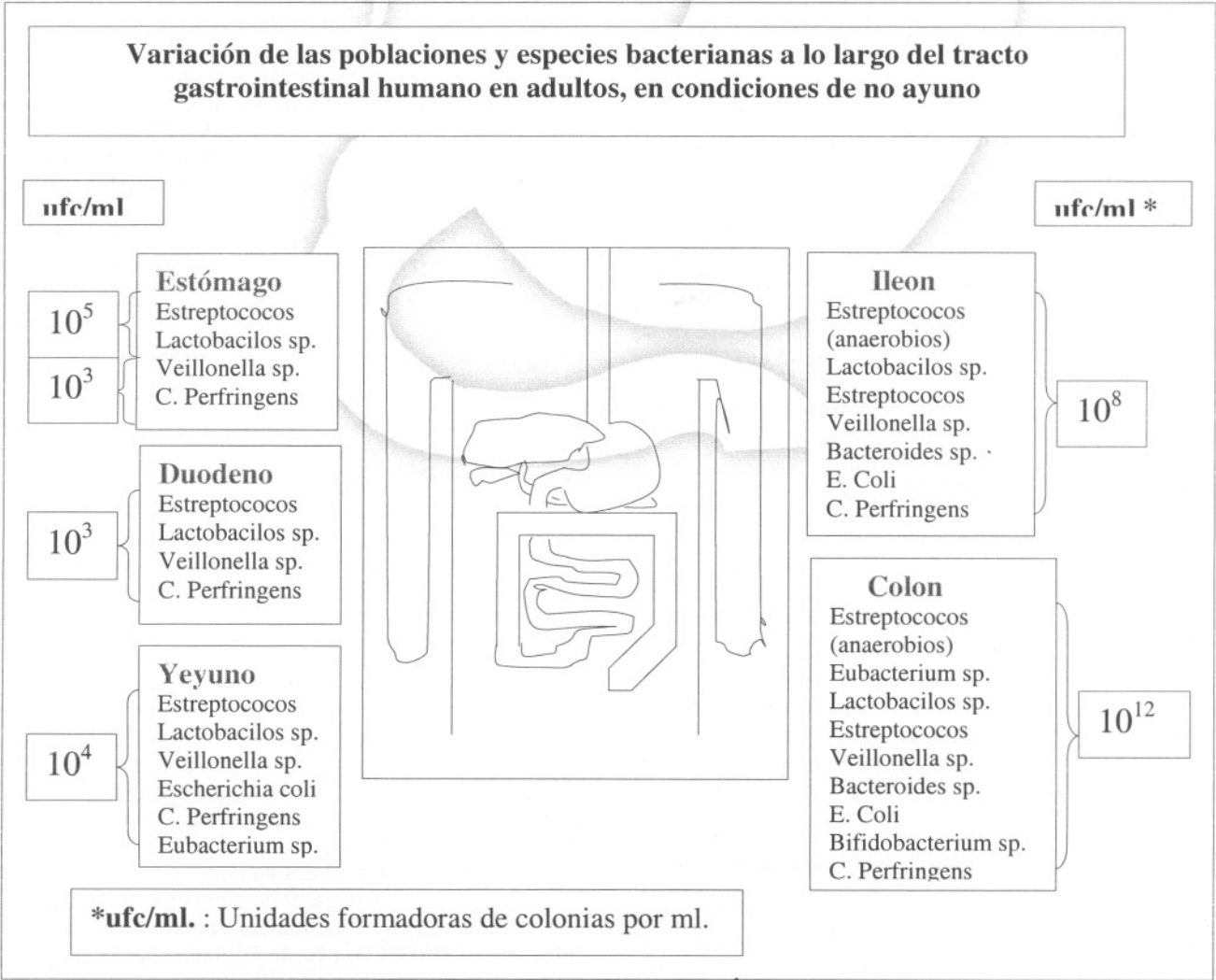
En los últimos años se ha demostrado el gran potencial de los probióticos para prevenir o aliviar ciertas enfermedades relacionadas con el aparato gastrointestinal. Pueden equilibrar las funciones de la flora gastrointestinal, lo que incluye la modulación de la respuesta inmune. Se les puede utilizar como tratamiento alternativo no sólo en la prevención de enfermedades como la diarrea, sino también en el tratamiento alternativo y complementario de enfermedades inmunodependientes, como infecciones virales, alergias, inflamaciones intestinales y SIDA. Los estudios en poblaciones infantiles son escasos en proporción a lo reportado en poblaciones adultas, sin embargo, los resultados han sido muy optimistas.

BREVE RESEÑA HISTÓRICA

Históricamente los Probióticos están relacionados con las leches fermentadas.

El papel beneficioso de las leches fermentadas para la salud se conocía desde hace varios siglos.

Figura 2



El microbiólogo ruso Ilya (Elie) Metchnikoff, que trabajaba en el Instituto Pasteur, observó en 1908, que Bulgaria, un pueblo muy pobre y sin embargo longevo, tenía un número increíble de personas que consumían leche fermentada y que vivían más de 100 años. Ya Luis Pasteur había descubierto el mecanismo que producía la fermentación láctica y estableció que una manera de impedir esa fermentación se lograba mediante el calentamiento de la leche, lo suficiente, para matar las bacterias que producían el fermento. A dicho proceso se lo conoce desde entonces como "pasteurización". Pero el discípulo ruso de Pasteur (Metchnikoff), le dio una vuelta de tuerca a este descubrimiento y rescató las cualidades beneficiosas para la salud de la fermentación de la leche. Para llegar a la meta, el científico logró aislar los microorganismos (bacilos), y estudió sus propiedades. Los bautizó como *Bacillus bulgaricus*, al que luego se le agregó el prefijo "lacto" (*Lactobacillus*); por estas investigaciones recibió el premio nobel de Medicina en ese año (6).

El yogurt o Jugurt (que quiere decir larga vida, porque le adjudicaban poderes en ese sentido), es un alimento antiquísimo. Este lácteo en cuestión nació en Oriente Medio, más precisamente en una zona de los Balcanes, conocida porque sus habitantes son efectivamente famosos longevos. Esta bebida es similar al conocido kefir de Asia y Rusia (leche fermentada efervescente, que contiene ácido láctico y alcohol), al *schyston* griego, y al *laban* o *leben* (significa blanco) árabe y armenio. En su producción siempre interviene la leche (no siempre de vaca, se encontraron residuos de leche de cabra y hasta de camella), conservada en recipientes hechos con vientres de animales, que en una nueva carga se mezclaba con restos de la leche anterior. En ese recipiente ya se había desarrollado el cultivo necesario para la formación del yogurt: los estreptococos *thermophilus* y *lactobacillus bulgaricus*. Los griegos copiaron la receta balcánica, adoptándola en usos similares a los actuales. Se cuenta que el célebre médico Galeno recomendaba ingerirlo "para purificar los excesos de bilis y los problemas de estómago". Los tártaros también lo tomaban y lo llamaban *jazma*. El famoso Genghis Khan se lo daba a beber a las tropas mongoles como único alimento o como conservante de carne. En la India se lo conoce como *dahl* o alimento de los dioses, y su consumo fue y es tan importante que figura en las «Reformas Dietéticas» de Mahatma Gandhi, quien le dedicó un capítulo especial, para solucionar el problema del hambre en su pueblo.

DEFINICIÓN DE PROBIÓTICO

En 1965 Lilly y Stillwell utilizaron por primera vez el término de Probiótico, para nombrar a los productos de la fermentación láctica (6). Esta palabra se deriva de dos vocablos, del latín -pro- que significa "por o en favor de", y del griego -bios- que quiere decir "vida".

R. Fuller en 1989 definió Probióticos como «Aquellos microorganismos vivos, principalmente bacterias y levaduras, que agregados como suplemento en la dieta, afectan en forma beneficiosa el desarrollo de la flora microbiana en el intestino».

La International Life Science Institute de la Unión Europea (ILSI) en Bruselas (1998), redefinió Probióticos como: "los microorganismos vivos, que cuando son ingeridos en cantidades suficientes, tienen efectos beneficiosos sobre la salud, lo que va más allá de los efectos nutricionales convencionales; afectan beneficiosamente a una o varias

funciones del organismo, proporcionan un mejor estado de salud y bienestar y/o reducen el riesgo de enfermedad; pueden ser funcionales para la población en general o para grupos particulares de la misma. Hay que mencionar que, para ser considerada como probiótica, una bacteria tiene que sobrevivir el medio fuertemente ácido del estómago y colonizar el intestino delgado y grueso".

En la actualidad, los alimentos funcionales con probióticos se definen como los productos que además de su aporte nutricional intrínseco, contienen en cantidad suficiente microorganismos viables que ayudan a equilibrar o restablecer el balance de la flora intestinal. Inhiben el crecimiento de patógenos, favorecen la homeostasia del sistema inmunológico y por consiguiente, promueven la salud del huésped. (7)

Los probióticos son inocuos y desde hace siglos se usan para conservar y producir alimentos. Los reportes no han mostrado problemas de salud por el consumo de estas bacterias. Entre 1961 y 1998 se realizaron, por lo menos, 143 estudios clínicos con probióticos en más de 7,500 sujetos; en ninguno de los casos se registró un problema de salud. Sin embargo, en la literatura se han reportado casos aislados de infecciones supuestamente causadas por el consumo de probióticos. En estos casos los graves problemas de salud del individuo pudieron ser la causa principal, ya que su sistema inmunológico estaba muy debilitado (8). Respecto a la inocuidad y al control de calidad en la fabricación de productos con probióticos hay que seguir un protocolo muy riguroso y estricto de buenas prácticas de manufactura para asegurar la inocuidad del producto y la viabilidad de estos microorganismos en los productos finales, sin olvidar las estipulaciones dictadas por las instituciones gubernamentales responsables de vigilar su inocuidad, como es el caso de la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA Foods and Drugs Administration). Existen productos comercializados como probióticos (como algunos tipos de yogurt), que son Pasteurizados y por lo tanto las bacterias están destruidas, que poseen algún aporte nutricional pero que no funcionan como Probióticos.

Es necesario precisar además las definiciones de Prebiótico, Simbiótico, Bifidogene y Agente Bioterapéutico (10)

Un prebiótico es un ingrediente alimenticio no digerible que influye positivamente en el bienestar del huésped por estimulación selectiva del crecimiento o de la actividad de un grupo de bacterias en el colon o por ambas situaciones. Ejemplos de prebióticos son la inulina, la lactulosa, los fructo-oligosacáridos (FOS), los galacto-oligosacáridos (GOS). Los FOS y GOS son oligosacáridos, abundantes en la leche materna, responsables de que los niños alimentados al pecho materno tengan una flora intestinal diferente a la de niños alimentados con fórmula. La leche de vaca es extremadamente pobre en oligosacáridos.

Los prebióticos se encuentran en forma natural en varios vegetales y frutas como cebolla, alcachofa, ajo, espárrago, puerro, plátano y especialmente en la chicoria o achicoria. La industria azucarera produce diferentes tipos de oligosacáridos prebióticos de la raíz de chicoria. Los prebióticos son muy utilizados en productos alimenticios para adelgazar y en alimentos para mascotas. Algunas compañías de fórmulas para lactantes agregan prebióticos (FOS y GOS) a las fórmulas para tratar de producir una flora intestinal semejante a la de los infantes alimentados con leche materna. El Comité Europeo de Fórmulas para Lactantes

aprobó este procedimiento en diciembre del 2001.

Un prebiótico puede considerarse como un "alimento" para la flora gastrointestinal o para un probiótico. En la actualidad existen en México para tratar la deshidratación, suero oral adicionado con fructo-oligosacáridos (Pedyalite FOS) y una leche de crecimiento (Nido Kinder prebio) con inulina y fructo-oligosacáridos.

Un simbiótico es una combinación de ingredientes fermentables (un prebiótico) y microorganismos viables (un probiótico) que tiene un efecto positivo en el huésped.

Un "bifidogene" es un pre o probiótico que estimula el crecimiento de bacterias pertenecientes a la especie *bifidus*.

Un agente bioterapéutico es un probiótico - medicamento constituido por microorganismos con efecto terapéutico, que deben ser resistentes a la mayoría de los antibióticos y que se mantienen activos durante los tratamientos con ellos. Este efecto terapéutico puede ser preventivo y curativo. Los ejemplos mejor conocidos son una levadura, *Saccharomyces boulardii* y una bacteria, el *Lactobacillus casei* cepa GG.

Microorganismos, tales como lactobacilos, bifidobacterias, estreptococos, *saccharomyces*, etc. muestran, según investigaciones publicadas, uno o más de los siguientes atributos positivos:

1. Adherencia a células epiteliales in vitro.
2. Actividad antimicrobiana in vitro.
3. Resistencia in vitro a Bilis, ácido clorhídrico y jugo pancreático.
4. Actividad anticarcinogénica (reducción de carcinógenos), en ensayos clínicos.
5. Inmunomodulación en ensayos clínicos.
6. Reducción de la permeabilidad intestinal en ensayos clínicos.
7. Colonización del tracto gastrointestinal en ensayos clínicos.
8. Habilidad para unirse a las células de la mucosa del tracto gastrointestinal
9. Producción de ácido láctico

Actividad hipotética y probada de los agentes bioterapéuticos bacterianos:

1. Estimulan a las bifido-bacterias
2. Protegen contra la colonización de microorganismos patógenos
3. Limitan la translocación bacteriana
4. Mejoran el tránsito intestinal
5. Producen la desconjugación de ácidos biliares
6. Mejoran el ciclo enterohepático
7. Mejoran la degradación y la digestión de carbohidratos no digeribles
8. Mejoran la digestibilidad de la leche
9. Disminuyen el dolor abdominal, la flatulencia y la diarrea
10. Disminuyen el nivel de colesterol sérico

11. Mejoran la absorción de calcio
12. Aumentan la síntesis de vitamina B y de las enzimas digestivas
13. Estimulan las defensas inmunológicas (como la fagocitosis)
14. Contribuyen al tratamiento y la prevención de la atopia
15. Poseen un efecto antitumoral; disminuyen el riesgo de cáncer gastrointestinal

Los criterios que debe cumplir un probiótico incluyen que la cepa sea:

- 1.- De origen humano.
- 2.- Segura para su uso y
- 3.- Estable en ambiente ácido y en presencia de sales biliares.

Estos criterios los cumplen fundamentalmente los lactobacilos y las bifidobacterias, como se ha podido demostrar por recuentos fecales o biopsias de la mucosa intestinal (9)

Se cree que la adhesión al epitelio es un mecanismo clave para que los probióticos puedan interactuar con el tejido linfático asociado al intestino.

CLASES DE PROBIÓTICOS

La mayoría de productos Probióticos contienen bacterias del género *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* y *Saccharomyces* (una levadura). Aunque otros incluyen géneros *Streptococos* y *Enterococos*.

Un producto probiótico debe ser seguro, efectivo y debería mantener su efectividad y potencia hasta que ellos sean consumidos.

Hay un debate acerca de que si las bacterias que producen el Yogurt (*Lactobacillus Bulgaricus* y estreptococos *Thermophilus*) deberían ser consideradas o no Probióticos, ya que la mayoría de ellas son destruidas por el ácido clorhídrico del estómago; pero aún así estas bacterias mejoran la digestión de la lactosa en personas con falta de lactasa y tienen algún efecto beneficioso para el sistema inmunitario, por lo que estos microorganismos a menudo son consideradas como Probióticos.

Los Probióticos pueden ser una segura y natural manera de mejorar la barrera gastrointestinal contra las infecciones microbianas.

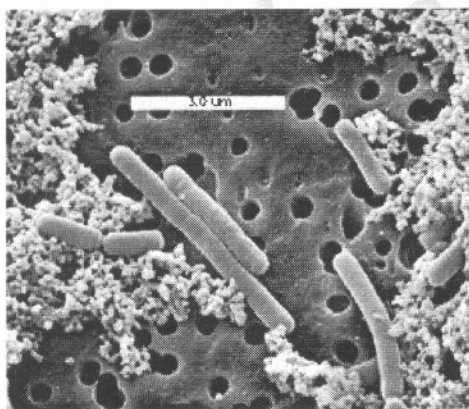
PROBIÓTICOS

Saccharomyces boulardii (levadura)
Saccharomyces cerevisiae
Lactobacillus casei GG ATCC 53103
Lactobacillus casei strain DN-114001
Lactobacillus casei cepa Shirota
Lactobacillus casei subsp. *paracasei* F19
Lactobacillus casei subsp. *Pseudoplantarum*
Lactobacillus casei subsp. *Tolerans*
Lactobacillus plantarum 299v

Lactobacillus.reuteri
 Lactobacillus .acidophilus NCFB 1748
 Lactobacillus .rhamnosus VTT E-97800
 Lactobacillus rhamnosus GG
 Lactobacillus .rhamnosus 271
 Lactobacillus bulgaricus
 Lactobacillus johnsonii La1
 Lactobacillus salivarius UCC118
 Bifidobacterium lactis Bb12
 Bifidobacterium bifidum
 Bifidobacterium longum
 Streptococcus lactis
 Streptococcus thermophilus
 Enterococcus faecium SF68

Esta es una corta pero creciente lista de cepas de Probióticos con efectos clínicos probados. Las dos cepas de mayores beneficios investigados y probados son probablemente el *Lactobacillus .casei* GG y el *Lactobacillus .plantarum* 299v

Lactobacillus Casei GG (ATCC 53103). Identificado en 1987, es la primera bacteria probada para colonizar el tracto gastrointestinal humano in vivo. Esta bacteria (Fig 3) puede mejorar algunos casos de alergia a la leche (eczema atópico), reduciendo la permeabilidad intestinal. Además mejora la resistencia a la Cándida en ratones inmunocomprometidos. Los *Lactobacillus Casei* GG están siendo comercializados ahora en los Estados Unidos en un producto llamado «Culturelle».



LACTOBACILLUS CASEI

Lactobacillus casei son bacterias gram positivas, anaerobias facultativas, no formadores de esporas de mas o menos 0.7-1.1 x 2.0-4.0 micras. El L. Casei es ácido tolerante, y posee un metabolismo estrictamente fermentativo con un producto final, el ácido láctico como su mayor metabolito (Axelsson, 1998; Kandler and Weiss, 1986).

La edición 19 del Bergey's Manual of Systematic Micro-

biology reconoce cinco subespecies de *L. casei*: *L. casei* subsp. *casei*, *L. casei* subsp. *pseudoplantarum*, *L. casei* subsp. *rhamnosus*, *L. casei* subsp. *Tolerans* y *L. Casei* Cepa Shirota (Kandler and Weiss, 1986).

Lactobacillus plantarum 299v o Lp299v junto con el *Lactobacillus rhamnosus* 271, fueron patentados en Estados Unidos en 1995 por la firma Sueca PROBI AB (Patent number 5,474,932. Los inventores fueron Stig Bengmark, Siv Ahrné, Göran Molin, y Bengt Jeppson, todos ellos de nacionalidad sueca.

El *Lactobacillus plantarum* 299v esta siendo usado en el tratamiento del síndrome del Intestino Irritable, una alteración común y difícil de tratar.

Lactobacillus casei strain Shirota *Lactobacillus casei* cepa Shirota fue descubierto por el investigador japonés Dr. Shirota en 1935., este Probiótico ha venido siendo usado por la compañía japonesa de alimentos «Yakult Honsha» en productos comerciales desde 1955. Ellos venden ahora cerca de 26 millones de botellas de un producto de leche fresca «Yakult», la cual garantiza 6.5 billones de unidades formadoras de colonias (cfu) de la bacteria por botella de 65 mililitros; se vende en 17 países.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojas, W. Inmunología. 11^{ma} Edición. ED. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), 1999. Pag 01.
2. Wind P. La flore intestinale. Synthese Med, 1994 624: 22-24.
3. Arbo A; Santos JI. Diarrheal diseases in th immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis J* . 1987 6: 894-906.
4. Blum S et al. Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells. *Antonie* .
5. Tannock GW. Análisis de la microflora intestinal: un renacimiento. *Antoine Van Leewenhoek Rev*: 1999; 76 (1-4): 265-78.
6. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965, 147. P747-748.
7. Cucchiara S, Falconieri P, Di Nardo G, Porcelli MA, Dito L, Grandinetti A. New therapeutic approach in the management of intestinal disease: probiotics in intestinal disease in pediatric age. *Dig Liver Dis* 2002;34:S44-S7.
8. Saavedra JM. Probiotics plus antibiotics: Regulating our bacterial environment. *J Pediatr* 1999;135:535-6.
9. Ouwehand et al., 1998, *Int. Semin. Paediatr. Gastroenterol. Nutr*; 7, 7-15.
10. Consenso sobre probióticos, agentes bioterapéuticos en el manejo de las diarreas (2002). Microorganismos en los alimentos, suplementos alimenticios y medicamentos *Acta Pediatr Méx* 2002;23(4):243-9.