

Revisión

Probióticos

R. Amores, A. Calvo, J.R. Maestre y D. Martínez-Hernández

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Entre los muchos factores implicados en el aumento de determinadas enfermedades, el estilo de vida es sin duda uno de los que más impacto produce por cambios en los hábitos alimenticios. Si la ingesta no es adecuada, la nutrición será incompleta y la flora intestinal se verá alterada. Otros factores que intervienen, disminuyendo nuestra resistencia a las enfermedades y predisponiéndonos a procesos morbosos, son el uso de antibióticos y la terapia inmunosupresora utilizados como tratamiento, por la alteración de nuestra microbiota intestinal (1).

No sólo es importante la calidad de los nutrientes que ingerimos, sino también, y sobre todo, la capacidad que tenga nuestro organismo de incorporarlos o asimilarlos, lo que dependerá muy directamente, en primer término, de la idoneidad de nuestra microbiota intestinal, de cuya importancia sólo estamos empezando a darnos cuenta. La mayoría de las personas desconocen que convivimos con más de 400 especies bacterianas diferentes en nuestro tracto intestinal, y que algunas de ellas nos ayudan a prevenir una amplia gama de enfermedades.

El tubo digestivo del recién nacido es un medio estéril (2). Inmediatamente después del nacimiento las bacterias entran a través de la boca y la nariz como consecuencia del contacto con el ambiente. Muchas de estas bacterias mueren en el estómago, mientras que otras son capaces de al-

canzar de manera específica ciertas partes del intestino. El intestino del recién nacido presenta una atmósfera aerobia, por lo que los primeros microorganismos en colonizarlo son aerobios tales como *Escherichia coli* y *Enterococcus*. Durante el primer día de vida, y conforme el recién nacido es alimentado, el oxígeno intestinal disminuye y *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. (microaerófilo y anaerobio estricto, respectivamente) comienzan a proliferar en proporciones dominantes. Cuando el niño finaliza la alimentación materna, la microbiota cambia progresivamente hacia una composición parecida a la de los adultos, apareciendo microorganismos como *Bacteroides* spp. y otros anaerobios estrictos que se vuelven también predominantes en el intestino delgado.

En los adultos la microbiota varía notablemente dependiendo de varios factores, como la alimentación, los genes, el medio ambiente, tratamientos con antibióticos, estrés, etc. Tener una flora estable y bien equilibrada es una garantía de buena salud, puesto que evita la colonización y el sobredesarrollo de microorganismos patógenos. Por lo tanto, la introducción de especies bacterianas beneficiosas dentro del tracto gastrointestinal puede ser una opción atractiva para restablecer el equilibrio microbiano y prevenir la enfermedad por medios dietéticos; esto se consigue con los llamados "alimentos funcionales", cuya incorporación en nuestra dieta ha demostrado influir de forma específica y positiva sobre algunas funciones del organismo.

Entre los alimentos funcionales se encuentran los probióticos, microorganismos vivos añadidos a un alimento que ejercen un efecto beneficioso sobre la salud humana. Los efectos más destacables se pueden resumir en: a) la mejora de la respuesta inmunitaria; b) el mantenimiento de la microbiota del colon, reduciendo la cantidad de diversas enzimas procarcinógenas en las heces; c) el tratamiento de la diarrea del viajero y la secundaria a la terapia antibiótica; d) el control de los rotavirus y de la colitis inducida por *Clostridium difficile*; y e) la prevención de las úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*. Otros aspectos más controvertidos incluyen la reducción de la absorción del colesterol, la prevención de las caries, y la prevención y el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (1).

El propósito de esta revisión es describir el papel de los probióticos en la salud, debido a la repercusión actual que tiene su uso en la sociedad, comentando sus efectos beneficiosos documentados en la bibliografía, así como su seguridad y las incógnitas que quedan por desvelar.

RESEÑA HISTÓRICA

El interés científico por las bacterias como agentes protectores frente a diferentes enfermedades surge de la observación de Metchnikoff, quien a principios del siglo XX remarcó la longevidad y buena salud de los campesinos búlgaros, que consumían grandes cantidades de yogur (1). Suponía que el consumo de grandes cantidades de alimentos ricos en bacterias lácticas eliminaba las bacterias formadoras de toxinas, mientras que elevaba la proporción de bacterias lácticas y la flora intestinal mejoraba la salud, incrementando las expectativas de vida. Desde entonces, y a lo largo de casi cien años de estudio, diversos autores se han esforzado en conocer las distintas funciones de los microorganismos beneficiosos para la salud que pueblan el tracto digestivo, y más concretamente de los productos lácteos fermentados (4).

Directamente relacionados con estos productos surge el término “probiótico” en el año 1965, cuando Lilly y Stilwell (5) lo utilizaron para describir aquellas sustancias secretadas por un microorganismo que estimula el crecimiento de otro, en contraposición al término “antibiótico”, entendido como cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos. Sin embargo, el concepto, que parecía adecuado, no era totalmente correcto, ya que probióticos son todas las sustancias de carácter nutritivo y no sólo determinados microorganismos. Parker (6) fue el primero en usar “probiótico” de acuerdo con el sentido que hoy conocemos, es decir, organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio intestinal.

En 1989, Fuller (7) intentó mejorar la definición hecha por Parker, y definió “probiótico” como cualquier suplemento alimenticio vivo que beneficia al huésped mediante la mejora de su equilibrio microbiano intestinal.

Desde entonces, la definición de probiótico ha evolucionado notablemente, de forma que hoy se define como microorganismos vivos, principalmente bacterias, usados en forma de suplementos nutricionales que, tras ser ingeridos en cantidad suficiente, mejoran el equilibrio microbiano en el intestino de las personas o animales que los ingieren, provocando efectos beneficiosos sobre su salud, más allá de los efectos nutricionales tradicionales.

Gibson y Roberfroid (8) introdujeron el término “prebiótico” para referirse a los ingredientes no digeribles de los alimentos que afectan beneficiosamente al huésped por una estimulación selectiva del crecimiento o de la actividad de una o un limitado grupo de bacterias en el colon. Esta selectividad fue demostrada para *Bifidobacterium*, que puede ser promovido por la ingestión de sustancias tales como fructooligosacáridos (9).

Igual que con los probióticos, el consumo regular de prebióticos es determinante para lograr un efecto beneficioso. Es posible que muchas sustancias que muestran esta actividad puedan ser incorporadas en una amplia gama de alimentos procesados, generando con esto el desarrollo de productos que combinan bacterias probióticas y sustratos prebióticos, los cuales han sido denominados productos “simbióticos”.

CLASIFICACIÓN

En pocos años los probióticos han evolucionado desde productos pioneros, como *Lactobacillus acidophilus*, hasta la gran variedad que existe actualmente con varios tipos de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium* e incluso hongos y levaduras como *Aspergillus oryzae* y *Candida pintolopesli*. Muy interesante parece también la idea de añadir al probiótico cepas no patógenas de *E. coli* que compitan con su homólogo patógeno, que tantos problemas causa.

La selección de una cepa como probiótico requiere que sus efectos fisiológicos beneficiosos sean demostrados científicamente, que la cepa sea de origen humano y segura para uso humano, que sea estable al ácido y la bilis, y que se adhiera a las células de la mucosa intestinal, así como que también excluya o reduzca la presencia de agentes patógenos y colabore en la formación de una flora normal equilibrada (10).

Entre los microorganismos comúnmente empleados como probióticos se encuentran las bacterias ácido-lácticas,

Tabla 1. Microorganismos usados como probióticos (1, 3).

<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>Lactococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Bacillus</i> spp.	Otras especies
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>L. lactis</i>	<i>S. thermophilus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. lactis</i>	<i>B. longum</i>	<i>L. cremoris</i>	<i>S. lactis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>B. coagulans</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>L. diacetyllactis</i>				<i>Leuconostoc</i> spp.
<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>B. breve</i>					
<i>L. casei</i>	<i>B. lactis</i>					
<i>L. kefir</i>	<i>B. adolescentis</i>					
<i>L. brevis</i>						
<i>L. reuteri</i>						
<i>L. helveticus</i>						
<i>L. plantarum</i>						
<i>L. johnsonii</i>						
<i>L. salivarius</i>						

que agrupan una gran cantidad de géneros que incluyen un considerable número de especies (11). Las cepas utilizadas generalmente pertenecen a especies de los géneros *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium* (Tabla 1) (1, 3).

Una característica de los microorganismos considerados probióticos es que son bacterias aisladas del tracto intestinal de un individuo saludable e introducidas nuevamente en el intestino, generalmente por medio de algún tipo de vehículo alimenticio. El tipo de vehículo más común es el de las leches fermentadas, como el popularmente conocido yogur, de textura cremosa característica y ligero sabor ácido. Otra leche fermentada tradicional es el kéfir, originario del Cáucaso, elaborado a partir de la leche fermentada con una mezcla compleja de bacterias y levaduras, de textura algo espesa, de sabor más o menos ácido y ligeramente efervescente (Tabla 2).

En general, las leches fermentadas pueden ser el resultado de una fermentación desarrollada con un solo tipo de microorganismo probiótico y contener bacterias vivas y di-

versos compuestos generados durante la fermentación (*Yakult*[®], *LCl-go*[®]), o bien contener bacterias vivas que son agregadas durante alguna etapa del proceso (*Actimel*[®]). Existen también presentaciones comerciales con una mezcla de microorganismos probióticos (*Protexin*[®], *Nature Sunshine*[®]) (2).

MECANISMOS DE ACCIÓN

Diversas pruebas realizadas con animales y estudios *in vitro* han demostrado que las cepas probióticas ejercen una acción protectora contra la adherencia, la colonización, la reproducción y la acción patógena de agentes enteropatógenos específicos mediante distintos mecanismos de acción que aún no han sido completamente esclarecidos. No obstante, entre los mecanismos más significativos (Tabla 3) (12-14) que se han propuesto destaca la privación a los agentes patógenos de los nutrientes específicos. Los nutrientes están presentes en cantidad limitada en el intestino;

Tabla 2. Productos tradicionales y otros más modernos con cepas probióticas (32).

Nombre	Descripción	Cultivo
Kéfir	Leche fermentada efervescente ácida y ligeramente alcohólica	<i>L. lactis</i> , <i>L. kefir</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. cremoris</i> , hongos
Kishk	Mezcla desecada de leche fermentada con cereal, algunas veces sazonada o condimentada, que se reconstituye con agua, en sopa	<i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. brevis</i>
M'Bannick	Bebida como el kéfir, con un agradable aroma y refrescante sabor	<i>L. lactis</i> , <i>L. cremoris</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , hongos
Actimel [®]	Bebida fermentada condimentada, consistencia líquida, agradable sabor	<i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i>
Yakult [®]	Bebida fermentada condimentada, consistencia líquida, agradable sabor	<i>L. casei</i>

Tabla 3. Principales mecanismos de acción propuestos de los probióticos (12-14).

Acción	Mecanismo	Ejemplo
Prevención de la colonización por microorganismos patógenos	Bloqueo de receptores específicos (adherencia) y competencia por nutrientes	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. plantarum</i> , <i>S. boulardii</i>
Actividad antimicrobiana	Producción de sustancias con acción antimicrobiana (H ₂ O ₂ , bacteriocinas, ácidos orgánicos...)	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i>
Inmunomoduladora	Regulación de la respuesta inmunitaria humoral y celular	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>L. reuteri</i>
Actividad enzimática	Disminución en la actividad de enzimas asociadas con la síntesis de lactosas, procarcinógenos, etc.	<i>S. thermophilus</i> , <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp.

si las bacterias beneficiosas consumen estos nutrientes necesarios para el desarrollo de agentes patógenos, limitan así su proliferación. También pueden llegar a producir una disminución en la concentración de lactosa en la leche fermentada por la actividad de la lactasa bacteriana durante la fermentación (15).

Los microorganismos probióticos compiten con los patógenos no sólo por los nutrientes sino también por el espacio físico. Algunas bacterias pueden inhibir la adherencia de los agentes patógenos a los sitios receptores por un mecanismo de obstrucción estérica o de bloqueo específico del receptor, con lo que se produce una prevención de la colonización de microorganismos patógenos por inhibición competitiva en los lugares de adhesión (16). Estos mecanismos han sido estudiados en un modelo que recurre al cultivo de células intestinales humanas.

Por otro lado, los probióticos producen numerosas sustancias antimicrobianas específicas, como las bacteriocinas (14), ácidos grasos volátiles de cadena corta, peróxido de hidrógeno y ácido láctico (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*), por lo que se reduce el pH luminal; se considera el principal mecanismo por el cual las bacterias lácticas inhiben el crecimiento de diferentes bacterias patógenas como *E. coli*, *Streptococcus* y *Salmonella*.

Un reciente estudio *in vitro* ha demostrado que algunos probióticos producen metabolitos que modifican directamente la permeabilidad epitelial y refuerzan la integridad de la barrera (17). Otros estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, han mostrado este mecanismo y refuerzan la hipótesis de que los probióticos pueden restaurar una permeabilidad epitelial perturbada y fortalecer la barrera intestinal (18).

Meydani y cols. (19) realizaron estudios en animales y en humanos, indicando que las bacterias lácticas influyen en la modulación inmunitaria, y a su vez incrementan la resistencia del organismo a las enfermedades del sistema inmunitario. En los estudios llevados a cabo en seres huma-

nos, la producción de citocina, la actividad fagocítica y la producción de anticuerpos y de células NK aumentan con el consumo de yogur (20-23). También se ha demostrado que los probióticos son capaces de regular la proliferación de linfocitos *in vitro* (24, 25), al igual que la producción de anticuerpos específicos (26, 27) y no específicos (28, 29), tanto en humanos como en ratones. Los estudios *ex vivo* e *in vitro* muestran que los probióticos también fortalecen la producción de citocina (30).

Aunque todavía no se sabe con exactitud el mecanismo antitumoral de los probióticos, algunos estudios (31, 32) han demostrado la capacidad de cepas probióticas de producir una disminución en las actividades enzimáticas de la β -glucuronidasa y la β -glucosidasa, asociadas con la síntesis de procarcinógenos.

BENEFICIOS PARA LA SALUD

Al uso de probióticos se le atribuyen numerosos efectos saludables, y son muchos los trabajos que demuestran los beneficios de éstos para la salud humana (Tabla 4) (33, 34).

Efectos en la microbiota intestinal

La microbiota no se puede medir directamente, pero se puede determinar su contenido mediante el recuento de los microorganismos presentes en las heces, al igual que se puede detectar su actividad con marcadores enzimáticos. Con estos métodos se ha podido ver cómo *Lactobacillus casei* puede modificar la microbiota intestinal y su actividad. La leche fermentada con *L. casei*, además de aumentar la población de lactobacilos en las heces, ha demostrado una disminución en la actividad de las enzimas β -glucuronidasa del colon, acidorreductasa glicólica y nitrorreductasa en adultos sanos (35-37). En otro estudio (38), esta disminu-

Tabla 4. Principales microorganismos probióticos y algunos de sus efectos beneficiosos para la salud (33, 34).

Microorganismo	Efecto beneficioso
<i>L. acidophilus</i> LC1	Equilibrio flora intestinal, efecto en sistema inmunitario
<i>L. acidophilus</i> NCFCO1748	Reducción actividad enzimas pro-cancerígenas, diarrea y constipación
<i>L. acidophilus</i> NCFM	Reducción actividad enzimas pro-cancerígenas
<i>L. jonsonii</i> LA1	Inmunoestimulador, tratamiento de gastritis y úlceras
<i>L. rhamnosus</i> GG	Inmunoestimulador, diarrea, inflamación del intestino
<i>L. bulgaricus</i>	Inmunoestimulador, absorción de lactosa
<i>L. casei</i>	Promotor del crecimiento y de la viabilidad de probióticos
<i>B. bifidum</i>	Diarrea por rotavirus, equilibrio de la microbiota
<i>S. thermophilus</i>	Inmunoestimulador, absorción de lactosa
<i>S. boulardii</i>	Prevención de diarrea y tratamiento de colitis

ción en las actividades de la β -glucuronidasa y la β -glucosidasa en niños fue mayor tras la ingestión de una leche fermentada con cultivos de yogur y *L. casei* (38).

La ingestión de leche fermentada con bifidobacterias conduce a su aumento en las heces, tanto en niños como en adultos, y además lleva a una disminución de la actividad de la β -glucuronidasa, pero no de las otras enzimas que se asocian con el cáncer de colon (39, 40).

Hebuterne (41) sugiere que la edad afecta a la microbiota intestinal, con una disminución en la población anaerobia y de bifidobacterias y un incremento de enterobacterias. Estos cambios y la reducida inmunidad intestinal pueden favorecer la aparición de infecciones gastrointestinales, frecuentes en las personas mayores, por lo que los probióticos pueden ser interesantes por su efecto positivo sobre la función intestinal.

Efectos sobre el estreñimiento leve

El tránsito intestinal lento es un problema común de las personas mayores. Diversos estudios sugieren que los pro-

bióticos mejoran parcialmente la motilidad intestinal y reducen la actividad enzimática fecal. En un estudio paralelo abierto, los sujetos fueron divididos en tres grupos: uno control, otro que recibió zumo suplementado con *Lactobacillus reuteri*, y un tercero que tomó zumo suplementado con *Lactobacillus rhamnosus* y *Propionibacterium freudenreichii*. Los sujetos que recibieron *L. rhamnosus* y *P. freudenreichii* mostraron un incremento del 24% en la frecuencia de defecación y una reducción significativa de la actividad azorreductasa. Sin embargo, no se observó una reducción en el uso de laxantes (42).

Prevención y tratamiento de la diarrea

Se han realizado pocos estudios, algunos de ellos recientes, que confirman que el consumo de *L. rhamnosus* GG reduce la duración de la diarrea (43, 44), en particular de la gastroenteritis por rotavirus. En la prevención de la infección nosocomial por rotavirus, un estudio doble ciego realizado en niños demostró que una fórmula suplementada con *B. bifidum* y *S. thermophilus* redujo la incidencia de la diarrea adquirida en los hospitales, en comparación con una formulación estándar (45). Muy recientemente se ha realizado un estudio multicéntrico en Europa, en el cual se observó que la administración simultánea de una solución hipotónica de rehidratación oral y *Lactobacillus* GG, en niños con diarrea aguda, redujo la duración de la diarrea y la estancia en el hospital (46).

La colonización del estómago por *H. pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población general. A largo plazo, *H. pylori* es la causa principal de úlcera péptica y un factor de riesgo para el cáncer gástrico en humanos. La erradicación de este patógeno se basa actualmente en una terapia con dos o tres antibióticos más un inhibidor de la bomba de protones. En distintos estudios clínicos y modelos *in vitro* se ha demostrado que la asociación de *Lactobacillus* junto con antibióticos para el tratamiento de *H. pylori* ejerce un efecto antagonista frente a este microorganismo (47). Más recientemente, en dos estudios doble ciego se observó el efecto favorable sobre la gastritis asociada a *H. pylori* con la única administración de leche fermentada que contenía *Lactobacillus johnsonii* La 1 (48), o bien *Lactobacillus gasseri* (49); con este último se redujo la inflamación gástrica, pero en ninguno de los estudios se pudo confirmar la erradicación de *H. pylori*.

Por otro lado, *Saccharomyces boulardii*, hongo que normalmente no está presente en el intestino humano, antagoniza el efecto de la toxina A de *C. difficile*. Se ha demostrado de gran utilidad en la prevención y el tratamiento de las recaídas de la diarrea postantibióticos (50, 51), especialmente en las causadas por *Clostridium* (52-54).

Así mismo, se ha descrito el efecto beneficioso de *Lactobacillus* GG en la diarrea del viajero, aunque los resultados no han sido uniformes debido a las diferentes áreas geográficas y las características de las poblaciones estudiadas (55, 56).

Intolerancia a la lactosa

S. thermophilus, especie perteneciente al grupo de *Streptococcus salivarius*, se ha usado mayormente como probiótico por su capacidad de fermentar la lactosa. La aportación de lactasa a partir de cultivos bacterianos se basa en intentar mejorar la digestión de la lactosa en los pacientes con intolerancia a ésta (57, 58).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han evaluado los beneficios de los probióticos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal mediante estudios a doble ciego (59-62). *E. coli* no patógena, *S. bolearii* y una fórmula constituida por especies de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *S. thermophilus*, resultaron ser tan efectivos como el tratamiento estándar en la prevención de las recaídas en la colitis ulcerosa, la bursitis crónica o incluso la enfermedad de Crohn.

En un estudio piloto se investigó el posible efecto de *Lactobacillus* GG en niños con enfermedad de Crohn activa. En cuanto a los resultados clínicos, los pacientes mostraron una mejora significativa, con lo que *Lactobacillus* GG parece ser efectivo para mejorar el estado clínico de los niños con esta enfermedad (63).

Efectos moduladores sobre el sistema inmunitario

La influencia de los probióticos sobre la respuesta inmunitaria se empezó a investigar en los inicios de la pasada década. Se ha observado que ciertas cepas de bacterias ácido-lácticas intervienen sobre las reacciones de hipersensibilidad retardada, la producción de anticuerpos y la activación funcional de los macrófagos (64).

Varios grupos de investigadores han descrito las propiedades inmunomoduladoras de las bacterias ácido-lácticas en humanos. Recientemente se probó en un grupo de voluntarios sanos una leche fermentada suplementada con *L. acidophilus* La1 o *B. bifidum* Bb12, y se midió la actividad fagocítica de los leucocitos en sangre, la cual se vio aumentada en ambos grupos, ocurriendo paralelamente con la colonización fecal por bacterias ácido-lácticas que permanecieron en el intestino durante seis semanas tras la inges-

ción del producto (22). Los estudios más recientes aseguran que el mecanismo de fagocitosis se activa e incrementa en los tratamientos con bebidas lácteas enriquecidas con *Lactobacillus*, y que va acompañado de la producción de varias citocinas, como el interferón gamma, la interleucina 12 y la interleucina 10 (65-67).

Diversas combinaciones de probióticos permiten una mejor modulación de otro tipo de respuesta inmunitaria, como ocurre en el desarrollo de eccemas atípicos en los neonatos. Se ha observado que el número de afectados por eccemas se reduce más del 50% frente a los tratados con placebo (68).

Cáncer

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de mortalidad prematura de los europeos adultos. Aunque no existe una demostración experimental directa para la supresión del cáncer en seres humanos como consecuencia del consumo de bacterias ácido-lácticas, hay ciertas pruebas indirectas en determinados estudios que se encuentran en la literatura (69-72).

Encontramos un estudio llevado a cabo por Reddy (73) que demostró que la administración dietética de cultivos liofilizados de *Bifidobacterium longum* inhibía el desarrollo de tumor mamario y de colon. Esto se asoció con una disminución de la proliferación de las células de la mucosa del colon. Al estudiar el efecto de ciertos leches fermentadas con diferentes cepas de bacterias ácido-lácticas, se ha observado una inhibición sobre el crecimiento de una línea celular de cáncer (73). Este efecto antiproliferativo puede ser útil en la prevención y el tratamiento de tumores graves.

Infecciones urinarias

Se han usado varias especies de *Lactobacillus* en la prevención y el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (74-76).

La presencia de *Lactobacillus* en la vagina está asociada con un reducido riesgo de vaginosis bacteriana e infecciones del tracto urinario. Los mecanismos de acción parecen involucrar factores de adhesión, productos como el peróxido de hidrógeno y bactericinas letales para los patógenos, y quizás por efectos de modulación inmunitaria. La administración vaginal de cepas de *Lactobacillus* GR-1 y B-54 o RC-14 reduce el riesgo de infecciones del tracto urinario y mejora el mantenimiento de una flora normal. Así mismo, la administración por vía digestiva de estos *Lactobacillus* ha mostrado efectos similares sobre la flora vaginal (77).

Reducción del colesterol

La administración de *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 (10^4 UFC/día) a ratones con hipercolesterolemia durante siete días disminuyó el colesterol total en un 38%, originando concentraciones séricas de colesterol similares a las del grupo control. Esta dosis de *L. reuteri* causó una reducción de un 40% en los triglicéridos y un aumento del 20% en el cociente LDL/HDL, sin modificar la flora normal del bazo y el hígado (78).

En un estudio reciente se ha observado que el consumo diario a largo plazo de 300 mg de yogur suplementado con *L. acidophilus* y *B. longum* incrementaba la concentración sérica de HDL y conducía a la mejora de la proporción LDL/HDL (79).

Infecciones respiratorias y otitis media

La mayoría de los estudios clínicos sobre probióticos han estado dirigidos hacia la prevención o el tratamiento de los trastornos de la microbiota gastrointestinal. Sin embargo, aumenta la curiosidad por los beneficios de los probióticos en nuevas áreas, tales como la prevención de recaídas en la otitis media aguda y la faringotonsilitis estreptocócica de los niños. Hatakka y cols. (80) encontraron una disminución en el porcentaje de infecciones respiratorias en los niños que recibieron *Lactobacillus* GG con la leche, en comparación con los que recibieron placebo. Otro estudio, elaborado por Rooss y cols. (81), utilizó un innovador *spray* constituido por cepas de estreptococos alfa hemolíticos, previamente seleccionadas por su actividad inhibitoria frente a los patógenos implicados. La aplicación del *spray* junto con el tratamiento antimicrobiano resultó en una reducción de la incidencia de recaídas y por tanto redujo la necesidad de tratamiento antimicrobiano.

Caries

Los probióticos se han considerado atractivos para la prevención de la caries. Algunos microorganismos probióticos se han investigado *in vitro* por su capacidad de formar parte del *biofilm* supragingival y de competir con microorganismos cariogénicos, obteniendo resultados prometedores. Además, la leche fermentada con *Lactobacillus* GG reduce la adherencia de *Streptococcus mutans*. Sin embargo, en un estudio clínico con aproximadamente 600 niños durante siete meses, no se encontraron diferencias significativas sobre el efecto preventivo de *Lactobacillus* GG frente al grupo control (82).

CONCLUSIONES

La incorporación de los alimentos funcionales en nuestra alimentación logra estimular el crecimiento de determinados microorganismos beneficiosos para el huésped, mejorando la salud en estados carenciales, intolerancias a determinados alimentos y deficiencias crónicas; de esta manera participan en la prevención de algunas enfermedades y equilibran determinadas dietas deficitarias.

La estabilidad de la flora microbiana intestinal normal es imprescindible para que se lleven a cabo todas las funciones metabólicas del individuo. La demostración de que la microbiota intestinal es un importante componente de barrera en la mucosa ha introducido el concepto de "terapia probiótica" con la administración de microorganismos potencialmente beneficiosos.

Durante estos últimos años, el interés por los efectos terapéuticos beneficiosos de los probióticos ha crecido enormemente. Se ha descrito que ciertos microorganismos específicos, administrados regularmente, son capaces de mantener el equilibrio de la flora intestinal. No obstante, otros autores han observado que algunos microorganismos empleados como probióticos pueden estar relacionados con determinadas enfermedades infecciosas, especialmente en el caso de pacientes con el sistema inmunitario seriamente debilitado. Es necesario un mayor conocimiento de los efectos de los probióticos en las poblaciones de alto riesgo, sobre todo en personas inmunodeficientes, de edad avanzada, embarazadas, etc., para recomendar su uso seguro.

Igualmente, debe investigarse más a fondo el papel que pueden tener los probióticos sobre la resistencia a los antibióticos, especialmente cuando se administran de manera conjunta.

Y por supuesto, es necesario profundizar en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en el efecto de los probióticos sobre la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Olmos, M.I., Oberhelman, R.A. *Probiotic agents and infectious diseases: A modern perspective on a traditional therapy*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1567-1576.
2. Escalante Lozada, A. *El potencial de la manipulación de la flora intestinal por medios dietéticos sobre la salud humana*. Enferm Infecc Microb Clin 2001; 21: 106-114.
3. Macfarlane, G.T., Cummings, H.J. *Probiotics and prebiotics: Can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health?* BMJ 1999; 318: 999-1003.
4. Trapp, C. L., Chang, C. C., Halpern, G.M., Keen, C.L., Gerschim, M.E. *The influence of chronic yogurt consumption on populations of young and elderly adults*. Int J Immunotherapy 1993; IX: 53-64.
5. Lilly, D.N., Stillwell, R.H. *Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms*. Science 1965; 147: 747-748.

6. Parker, R.B. *Probiotics: The other half of the antibiotic story*. *An Nut Health* 1974; 29: 4-8.
7. Fuller, R. *Probiotics in man and animals*. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-378.
8. Gibson, F., Robertfroid, M. *Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics*. *J. Nutr* 1995; 125: 1401-1412.
9. Scherezzenmeir, J., De Vrese, M. *Probiotics, prebiotics and symbiotics approaching a definition*. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl. 2) 361S-364S.
10. Salminen, S., Bouley, C., Boutron-Ruault, M.C. *Functional food science and gastrointestinal physiology and function*. *Br J Nutr* 1998; 80 (Suppl.): 147S-171.
11. Vaughan, E.E., deVries, M.C., Zoetendal, E.G., Ben-Amor, K., Akkermans, A.D., de Vos, W.M. *The intestinal LABs*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002; 82: 341-352.
12. Brook, I. *Bacterial interference*. *Crit Rev Microbiol* 1999; 25: 155-172.
13. Falk, P., Hooper, L., Midtvedt, T., Gordon, J. *Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem*. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62: 1157-1170.
14. Fons, M., Gómez, A., Karjalainen, T. *Mechanisms of colonisation and colonisation resistance of the digestive tract*. *Microbiol Ecol Health Dis* 2000; (Suppl. 2): 240-246.
15. Famuralo, G., De Simone, C., Mateuzzi, D., Pirovano, F. *Traditional and high potency probiotic for oral bacteriotherapy*. *Bio-Drugs* 1999; 12: 455-470.
16. Chauvière, G., Coconnier, M.H., Kerneis, S., Darfeuille-Michaud, A., Joly, B., Servin, A.L. *Competitive exclusion of diarrheagenic Escherichia coli (EPEC) from human enterocyte-like Caco-2 cells by heat killed Lactobacillus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 70: 213-217.
17. Madsen, K., Cornish, A., Soper, P., McKaigney, C., Jijon, H., Yachimec, C., Doyle, J., Jewell, L., De Simone, C. *Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function*. *Gastroenterol* 2001; 121: 580-591.
18. Czerucka, D., Dahan, S., Mograbi, B., Rossi, B., Rampal, P. *Saccharomyces boulardii preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic Escherichia coli-infected T84 cells*. *Infect Immun* 2000; 68: 5998-6004.
19. Meydani, S., Ha, W. *Immunologic effects of yogurt*. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 861-872.
20. Aattouri, N., Lemonnier, D. *Production of interferon induced by Streptococcus thermophilus: Role of CD4+ and CD8+ lymphocytes*. *Nutr Biochem* 1997; 8: 25-31.
21. Solis-Pereyra, B., Lemonnier, D. *Induction of human cytokines by bacteria used in dairy foods*. *Nutr Res* 1993; 13: 1127-1140.
22. Schiffrin, E.J., Rochat, F., Link-Amster, H., Aeschlimann, J.M., Donnet-Hughes, A. *Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria*. *J Dairy Sci* 1995; 78: 491-497.
23. Link-Amster, H., Rochat, F., Saudan, K., Mignot, O., Aeschlimann, J. *Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994; 10: 55-64.
24. Kirjavainen, P., El-Nezami, H., Salminen, S., Ahokas, J., Wright, P. *The effect of orally administered viable probiotic and dairy lactobacilli on mouse lymphocyte proliferation*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26: 131-135.
25. Nagafuchi, S., Takahashi, T., Yajima, T., Kuwata, T., Hirayama, K., Itoh, K. *Strain dependency of the immunopotentiating activity of Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus*. *Biosci Biotech Biochem* 1999; 63: 474-479.
26. He, F., Tuomola, E., Arvilommi, H., Salminen, S. *Modulation of humoral immune response through probiotic intake*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 47-52.
27. Thoreux, K., Shmucker, D. *Kefir milk enhances intestinal immunity in young but not old rats*. *J Nutr* 2001; 131: 807-812.
28. Marteau, P., Vaerman, J.P., Dehennin, J.P., Bord, S., Brassart, D., Pochart, P., Desjeux, J.F., Rambaud, J.C. *Effects of intrajejunal perfusion and chronic ingestion of Lactobacillus johnsonii strain La1 on serum concentrations and jejunal secretions of immunoglobulins and serum proteins in healthy humans*. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 293-298.
29. Vitini, E., Álvarez, S., Median, M., Medici, M., Budeguer, M., Perdigon, G. *Gut mucosal immunostimulation by lactic acid bacteria*. *Biocell* 2001; 24: 223-232.
30. Pessi, T., Sutas, Y., Hurme, M., Isolauri, E. *Interleukin-10 generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG*. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1804-1808.
31. Lidbeck, A., Nord, C.E., Gustafsson, J.A., Rafter, J. *Lactobacilli, anti-carcinogenic activities and human intestinal microbiota*. *Eur J Cancer Prev* 1992; 5: 59-67.
32. Spanhaak, S., Havenaar, R., Schaafsma, G. *The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microbiota and immune parameters in humans*. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 899-907.
33. Chandan, R.C. *Enhancing market value of milk by adding cultures*. *J Dairy Sci* 1999; 82: 2245-2256.
34. Saarela, M., Mogensen, G., Fondén, R., Mättö, J., Mattila-Sandholm, T. *Probiotic bacteria: Safety, functional and technological properties*. *J Biotechnol* 2000; 84: 197-215.
35. Goldin, B.R., Gorbach, S.L., Saxelin, M., Barakat, S., Gualteri, L., Salminen, S. *Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract*. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 121-128.
36. Ling, W.H., Korpela, R., Mykkänen, H., Salminen, S., Hänninen, O. *Lactobacillus strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults*. *J Nutr* 1994; 124: 18-23.
37. Bourlious, P., Koletzko, B., Guarner, F., Braesco, V. *The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: Report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine", held in Paris, June 14, 2002*. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 675-683.
38. Guérin-Danan, C., Chabanet, C., Pedone, C., Popot, F. *Milk fermented with yogurt cultures and Lactobacillus casei (DN 11400) compared to yogurt and gelled milk: Influence on intestinal microbiota in healthy infants*. *Am J Clin Nutr* 1997.
39. Langhendries, J.P., Detry, J., Van Hees, J., Lamboray, J.M. *Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 177-181.
40. Bouhnik, Y., Flourie, B., Andrieux, C., Bisetti, N., Briet, F., Rambaud, J.C. *Effects of Bifidobacterium sp fermented milk ingested with or without inulin on colonic bifido-bacteria and enzymatic activities in healthy humans*. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 269-273.
41. Hebuterne, X. *Gut changes attributed to ageing: Effects on intestinal microbiota*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 49-54.
42. Ouwehand, A.C., Lagstrom, H., Suomalainen, T., Salminen, S. *Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly*. *Ann Nutr Metab* 2002; 46: 159-162.
43. Majamaa, H., Isolauri, E., Saxelin, M., Vesikara, T. *Lacti acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis*. *J Pediatr Gastroenterol* 1995; 20: 333-338.

44. Meier, R., Burri, E., Steuerwald, M. *The role of nutrition in diarrhoea syndrome.* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 563-567.
45. Saavedra, J.M., Bauman, N.A., Dung, I., Perman, J.A., Yolken, R.H. *Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus.* *Lancet* 1994; 344: 1046-1049.
46. Guandalini, S., Pensabene, L., Zikri, M.A. *Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: A multicenter European study.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54-60.
47. Hamilton-Miller, J.M. *The role of probiotics in the treatment and prevention of Helicobacter pylori infection.* *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 360-366.
48. Schiffrin, E.J., Blum, S. *Food processing: Probiotic microorganisms for beneficial foods.* *Curr Opin Biotechnol* 2001; 12: 499-502.
49. Sakamoto, I., Igarashi, M., Kimura, K., Takagi, A., Miwa, T., Koga, Y. *Suppressive effect of Lactobacillus gasseri OLL 2716 (LG21) on Helicobacter pylori infection in humans.* *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 709-710.
50. Siitonen, S., Vapaatalo, H., Salminen, S., Gordin, A., Saxelin, M. *Effect of Lactobacillus GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea.* *Ann Med* 1990; 22: 57-59.
51. D'Souza, A.L., Rajkumar, C., Cooke, J., Bulpit, C.J. *Probiotics in prevention of antibiotics associated diarrhoea: Meta-analysis.* *BMJ* 2002; 324: 1361-1364.
52. Pothoulakis, C., Kelly, C.P., Joshi, M.A., Gao, N. *Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum.* *Gastroenterology* 1993; 104: 1108-1115.
53. Mc Farland, L.V., Surawicz, C.M., Greenburg, R.N. *A randomised placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii for Clostridium difficile disease.* *JAMA* 1994; 271: 224-226.
54. Surawicz, C.M. *Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in humans.* *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775-783.
55. Oksanen, P.J., Salminen, S., Saxelin, M., Hamalainen, P. *Prevention of traveller's diarrhoea by Lactobacillus GG.* *Ann Med* 1990; 22: 53-56.
56. Scarpignato, C., Rampal, P. *Prevention and treatment of traveller's diarrhoea: A clinical pharmacological approach.* *Chemotherapy* 1995; 42: 48-81.
57. Sanders, M.E. *Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health.* *J Nutr* 2000; 130: 384-390.
58. De Vrese, M., Stegelmann, A., Richter, B., Fenselau, S., Laue, C., Schrezenmeir, J. *Probiotics-compensation for lactase insufficiency.* *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl. 2): 421-429.
59. Rembeck, B.J., Snelling, A.M., Hawkey, P.M., Chalmers, D.M., Axon, A.T.R. *Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial.* *Lancet* 1999; 354: 635-639.
60. Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M., Testoni, P.A. *Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease.* *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-1464.
61. Gionchetti, P., Rizzello, F., Venturi, A., Brigidi, P., Matteuzzi, D., Bazzocchi, G. *Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial.* *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309.
62. Rutgeerts, P. *Modern therapy for inflammatory bowel disease.* *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 237: 30-33.
63. Guandalini, S. *Use of Lactobacillus-GG in paediatric Crohn's disease.* *Dig Liver Dis* 2002; 34 (Suppl. 2): 63-65.
64. Perdigón, G., Álvarez, S., Rachid, M., Agüero, G., Gobbato, N. *Immune system stimulation by probiotics. Symposium: Probiotic Bacteria for Humans: Clinical Systems for Evaluation of Effectiveness.* *J Dairy Sci* 1995; 78: 1597-1606.
65. Haller, D. *Activation of human peripheral blood mononuclear cells by nonpathogenic bacteria in vitro evidence of NK cells as primary targets.* *Infect Immun* 2000; 68: 752-759.
66. Christensen, H.R., Frokiaer, H., Pestka, J.J. *Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells.* *J Immunol* 2002; 168: 171-178.
67. Fang, H., Elina, T., Heikki, A., Seppo, S. *Modulation of humoral immune response through probiotic intake.* *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 47-52.
68. Murch, S.H. *Toll of allergy reduced probiotics.* *Lancet* 2001; 357: 1057-1059.
69. Horie, H., Zeisig, M., Hirayama, K., Midtvedt, T., Mollle, L., Rafter, J. *Probiotic mixture decreases DNA adduct formation in colonic epithelium induced by the food mutagen 2-amino-9H-pyrido[2,3-b] indole in a human-flora associated mouse model.* *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 101-107.
70. Burns, A.J., Rowland, I.R. *Prebiotics and probiotics in the prevention of colon cancer.* *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (Suppl. 1): 73-84.
71. Rafter, J.J. *Scientific basis of biomarkers and benefits of functional foods for reduction of disease risk: Cancer.* *Br J Nutr* 2002; 88 (Suppl. 2): 219-224.
72. Femia, A.P., Luceri, C., Dolara, P., Giannini, A., Biggeri, A., Salvadori, M., Clune, Y., Collins, K.J., Paglierani, M., Caderni, G. *Antitumorogenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats.* *Carcinogenesis* 2002; 23: 1953-1960.
73. Reddy, B.S. *Prevention of colon cancer by pre- and probiotics: Evidence from laboratory studies.* *Brit J Nutrition* 1998; 80: 219-223.
74. Reid, G. *Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection.* *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl.): 437-443.
75. Reid, G., Bruce, A.W. *Urogenital infections in women: Can probiotics help?* *Postgrad Med J* 2003; 79: 428-432.
76. Bruce, A.W., Reid, G. *Probiotics and the urologist.* *Can J Urol* 2003; 10: 1785-1789.
77. Reid, G., Burton, J. *Use of Lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria.* *Microbes Infect* 2002; 4: 319-324.
78. Taranto, M.P., Medici, M., Perdigón, G., Ruiz Holgado, A.P., Valdez, G.F. *Evidence for hypocholesterolemic effect of Lactobacillus reuteri in hypercholesterolemic mice.* *J Dairy Sci* 1998; 81: 2336-2340.
79. Kiessling, G., Schneider, J., Jahreis, G. *Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol.* *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 843-849.
80. Hatakka, K., Savilahti, E., Ponka, A. *Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: Double blind, randomised trial.* *BMJ* 2001; 322: 1327.
81. Roos, K., Grahns Hakansson, E., Holm, S. *Effect of recolonisation with 'interfering' streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: Randomised placebo-controlled trial.* *BMJ* 2001; 322: 1-4.
82. Sullivan, A., Nord, C.E. *Probiotics in human infections.* *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 625-627.