

Microbiota en Nutrición Clínica

Dirección: **Esp. Prof. María Laura Oliva**
Lic. Constanza Echevarría
Dra. Prof. Andrea González



Probióticos



Puntos clave

1. Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador.
2. Los efectos beneficiosos sólo pueden atribuirse a la cepa/s que han demostrado conferirlos y no a la especie o a todo un grupo de probióticos, y a los estudios que documentan la eficacia de una cepa a una dosificación y duración de empleo determinados.
3. Para que exista evidencia de que la administración de una cepa probiótica específica o de mezcla de probióticos puede ser beneficiosa para la salud o pautarse como tratamiento de una determinada enfermedad, es necesario que cumpla una serie de condiciones clínicas que estén respaldadas por ensayos clínicos bien diseñados y con suficiente poder estadístico.
4. Respecto de la regulación del uso de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos, sólo se permiten aquellas que hagan referencia a efectos beneficiosos demostrados científicamente.

INTRODUCCIÓN



Hay una amplia perspectiva histórica de los probióticos. Hay versiones del Antiguo Testamento que ya relacionaban la longevidad de Abraham con el consumo de leche agria.

El **concepto** de probióticos se remonta a 1908, cuando Metchnikoff, Premio Nobel en Fisiología o Medicina, observó que el consumo de ciertos alimentos fermentados, tenía efectos positivos en la salud humana y asoció dicho consumo con la elevada longevidad de los habitantes de los Balcanes. El Bulgarian bacillus, actualmente *Lactobacillus bulgaricus*, uno de los microorganismos responsables de la fermentación del yogur, intervenía en la fermentación de dichos alimentos. En los años 20, se empiezan a comercializar los primeros alimentos con probióticos, *Lactobacillus*, para consumo humano en Japón. En los años 50, se publican las primeras terapias con probióticos. En los años 60-80, algunas de las definiciones de probiótico asocia el efecto probiótico a factores de crecimiento microbiano producidos por microorganismos; a organismos que contribuyen al equilibrio microbiano intestinal; y a suplementos de microbios vivos que afectan de manera beneficiosa al huésped mejorando su flora intestinal. Este enfoque de los probióticos sobre la microbiota cambia en los años 90. Actualmente, con un probiótico se busca un efecto beneficioso, independientemente del efecto que pueda tener en la microbiota del huésped.

El **término** probiótico fue introducida por primera vez por Lilly & Stillwell (1965) quienes definieron probiótico como organismos o sustancias que tienen efecto positivo en la salud del huésped. Esta definición fue mejorada por Fuller (1999), quien define a los probióticos como microorganismos vivos que influyen el balance microbiano intestinal contribuyendo a la salud del huésped.

En 2001, una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la FAO y la OMS definió a los probióticos como ***“microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador”***.

Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente aceptada en todo el mundo y ha sido recientemente confirmada por la ISAPP (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics). Los organismos probióticos remedarían los efectos positivos que ejerce la microbiota autóctona, por lo que, en principio, cualquier componente de ella podría ser candidato a convertirse en probiótico. Sin embargo, la mayoría pertenecen a dos grupos microbianos: los lactobacilos y las bifidobacterias, aunque la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* también son empleadas.

Los probióticos ejercen su acción beneficiosa para el ser humano a través de diferentes mecanismos que fundamentalmente pueden ser agrupados en tres categorías: **efectos antimicrobianos, efectos sobre la función de barrera intestinal y efectos inmunomoduladores**. Algunos de estos mecanismos de acción, como la producción de ácidos grasos de cadena corta

y la exclusión competitiva de patógenos, son compartidos por la mayor parte de probióticos. Otros, sin embargo, son efectos observados sólo en determinadas especies como la síntesis de vitaminas, neutralización de carcinógenos, etc., y otros son mecanismos de acción específicos de cepa, tales como la producción de sustancias bioactivas específicas.

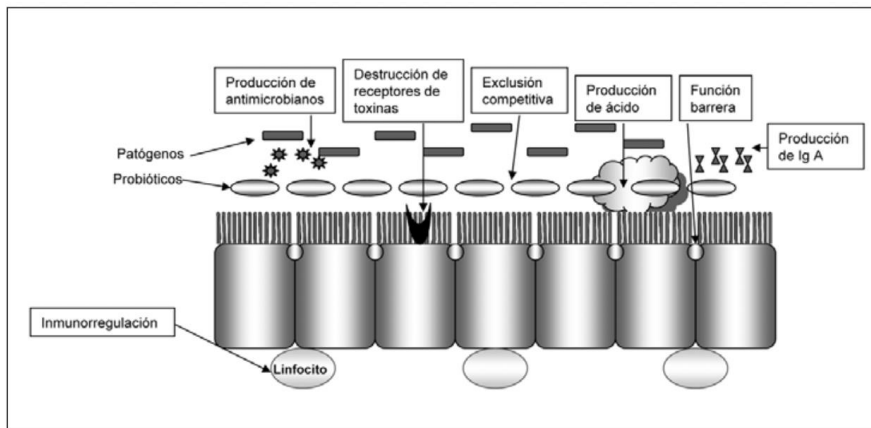


Fig. 1.—Mecanismo de actividad probiótica (Modificado de: Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2006 October 7;12:5941-5950).



REQUISITOS NECESARIOS PARA UN PREPARADO PROBIÓTICO

En los últimos años, el campo de los probióticos ha experimentado un gran auge, lográndose avances científicos y clínicos que han permitido el desarrollo y comercialización de diversos productos debidamente contrastados. Paralelamente, también ha aumentado la demanda de probióticos por parte de unos consumidores cada vez más conscientes de la estrecha relación entre nuestra microbiota y la salud.

Para que las cepas probióticas que se administran oralmente puedan ejercer sus efectos beneficiosos deben resistir las condiciones ambientales del aparato digestivo y, especialmente, el efecto microbicida de la saliva, la acidez gástrica, la bilis, la secreción pancreática, etc. Debe tenerse en cuenta, además, que la composición de las distintas secreciones, el tiempo de vaciado gástrico o la motilidad intestinal pueden variar dependiendo de la edad y del estado de salud del hospedador.

En la tabla 1 están reflejadas las características esenciales que deben presentar aquellos microorganismos para ser catalogados como probióticos y que tienen que permanecer inalteradas en los preparados comerciales.

Característica producto probiótico	Implicaciones
Seguridad	No patógenos ni tóxicos Libres de efectos adversos
Estar vivos	Resistentes a la destrucción tecnológica (p. ej., liofilización)
Llegar y permanecer vivos	Resistentes a la destrucción por secreciones gástricas/biliares Capacidad de adherencia y colonización de la cavidad diana
Estabilidad	Permanecer estables durante la vida útil del producto Variabilidad mínima entre los distintos lotes del producto
Cantidad adecuada	Contener un número adecuado de microorganismos viables para lograr el efecto beneficioso demostrado
Nomenclatura específica	Género, especie y cepa específica determinados
Evidencia científica	Estudios controlados de eficacia en seres humanos
Almacenamiento	Sustancias de vehículo o relleno que no afecten a la viabilidad de la cepa
Efecto beneficioso	Cada cepa con el efecto beneficioso para el que ha mostrado evidencia
Etiquetado	Etiqueta adjunta donde se especifiquen claramente estas características de forma clara y veraz

Tabla 1: Características especiales que debe tener un producto probiótico

Estos preparados pueden administrarse como parte de un alimento, como medicamentos y como suplementos dietéticos. En el mercado existe una amplia gama de productos que contienen probióticos, prebióticos o simbióticos, solos o en combinación con otros componentes. Pero no todos estos preparados son eficaces. La Guía de la Organización Mundial de Gastroenterología sobre Probióticos y Prebióticos especifica lo que se debe expresar en la etiqueta para que el profesional prescriptor y también el consumidor, entiendan de qué producto se trata:

- El género y la especie con nomenclatura específica consistente en los nombres científicos reconocidos actualmente.
- La designación de la cepa específica.
- El recuento de microorganismos viables de cada cepa.
- Las condiciones de almacenamiento recomendadas y seguridad de las mismas.
- Las dosis recomendadas para la inducción del efecto beneficioso.
- La descripción del efecto beneficioso.
- La información de contacto para la vigilancia postcomercialización.

Una cepa probiótica se cataloga en base a su género, especie y a una nomenclatura alfanumérica que designa la cepa. Por ejemplo, en el caso de *Lactobacillus acidophilus* CUL

60G, el término *Lactobacillus* se corresponde con el género, la denominación *acidophilus* indica la especie y el epígrafe CUL 60 se refiere a la cepa. Sin embargo, los nombres con que se designan los organismos probióticos en los productos comerciales no están sujetos a regulación, lo cual puede ser una fuente de incertidumbre importante sobre la realidad de los efectos saludables del producto comercializado.

Por este motivo, cuando estemos delante de un producto que contiene probióticos debemos revisar qué cepa(s) contiene, la posología recomendada y su forma de dispensación (lío-filizada, conservada en frío, naturaleza de los excipientes, etc.). También resulta conveniente contrastar los datos de la etiqueta con las condiciones que se emplearon en los ensayos clínicos previos.

Para terminar, es importante tener en cuenta una serie de requisitos para hacer un buen uso de los probióticos:

- Los efectos beneficiosos sólo pueden atribuirse a la cepa o cepas que han demostrado conferirlos y no a la especie o a todo un grupo de probióticos.
- Los estudios que documentan la eficacia de una cepa a una dosificación determinada no son evidencia suficiente para avalar los efectos a una dosificación más baja.
- Deben documentarse los efectos saludables de cada cepa específica presente en el producto a la venta.
- Debe considerarse el eventual papel que podrían jugar las sustancias de vehículo y/o relleno, ya que podrían afectar a la viabilidad de la(s) cepa(s).

EVIDENCIA

En la actualidad, probablemente sea el mundo de la microbiota y los probióticos uno de los temas que más controversias tengan a nivel científico, siempre entre la duda del binomio ciencia o moda cuando hablamos de su empleo, sobre todo a nivel preventivo. Este problema dubitativo en cuanto a su utilización no sólo es exclusivo de los profesionales de la salud sino que también repercute en los consumidores. Ha habido una “popularización” de la temática, innumerables páginas web de información y divulgación pseudocientífica de estos temas.

Sin embargo existen numerosas evidencias científicas que avalan su empleo con excelentes resultados terapéuticos en muchas patologías, además de haberse convertido en una de las líneas de investigación más desarrolladas en los últimos años. Por supuesto, no todas las aplicaciones clínicas para las que se han utilizado probióticos y prebióticos tienen la misma evidencia científica. La toma de decisiones en la práctica clínica debe basarse en una combinación de evidencia científica con el conocimiento práctico, por lo que se recomienda el uso de guías de práctica clínica. Es por ello, que es necesario que las sociedades científicas pongan en marcha la realización de nuevas guías para el empleo de probióticos y prebióticos en diversas especialidades médicas, y la actualización periódica de las ya existentes, como ocurre con la de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO).

Como ya hemos comentado, el empleo de probióticos no está del todo incorporado a la práctica clínica habitual debido a los escasos estudios y a los resultados poco concluyentes de la mayoría de ellos. La gran diversidad en el diseño de muchos estudios realizados justifica la gran variabilidad en los resultados de eficacia. De hecho, la mayoría de los metaanálisis concluye que hay insuficientes trabajos con cepas probióticas específicos en grupos definidos de pacientes, lo que trae consigo gran dificultad para desarrollar guías de práctica clínica adecuadas, salvo la excepción de la de la WGO, antes comentada.

Hay que considerar que los diferentes probióticos emplean distintas estrategias de acción, y que no todas las cepas presentan la misma resistencia ni capacidad de colonización y, por tanto, no tienen la misma eficacia clínica. Por ello, hay que tener en cuenta que los efectos en la práctica clínica son específicos de cepa y no están indicados para las mismas situaciones. Los datos agrupados de distintas cepas podrían llevar a falsas conclusiones. Los beneficios descritos para un producto en una patología concreta se atribuyen a esa cepa específica, en esa dosis, duración de tratamiento y condiciones de empleo, y no se pueden extrapolar a otros organismos de la misma especie ni a otras indicaciones. Asimismo, los efectos no pueden generalizarse a distintas poblaciones (niños, adultos, gestación, lactancia), ya que estos microorganismos pueden actuar de forma diferente en estos grupos, siendo más eficaces, por ejemplo, en la prevención de la diarrea en niños que en adultos.

Esta evidencia se basa en ensayos clínicos controlados, en muchos casos analizados en metaanálisis y revisiones sistemáticas posteriores. Sin embargo, las dosis y duración de tratamiento utilizadas en los diferentes ensayos son distintas, y las conclusiones a las que llegan estos estudios se ven afectadas por estos sesgos. Por otro lado, no hay estudios comparativos entre cepas para una indicación determinada que permitan proponer un orden jerárquico de productos con evidencia probada o una selección de unos respecto a otros.



LEGISLACIÓN

En la reunión Plenaria de la Comisión Nacional de Alimentos realizada en 2005, en relación con los productos que contienen probióticos comercializados en el país, se estimó necesaria la conformación de un grupo de trabajo que evaluara la definición y parámetros de esos productos, coordinado por el Instituto Nacional de Alimentos (INAL).

El grupo de trabajo creado a tal fin propuso una definición y un protocolo de Evaluación de un Probiótico como ingrediente para Alimentos y un listado de microorganismos probióticos reconocidos. Para la redacción del proyecto se tomó como referencia documentación de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y bibliografía internacionalmente reconocida.

La Comisión Nacional de Alimentos en 2011, recomendó la redacción de la regulación propuesta en los términos del proyecto de acto administrativo que se adjuntó al acta como Anexo II, en el cual se propone la inclusión del Artículo 1389 en el CAA.:

“Artículo 1389: Con la denominación de Probióticos, se entiende los microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del consumidor. Para que una cepa pueda ser utilizada como ingrediente probiótico para alimentos deberá cumplir con el siguiente protocolo de Evaluación de un Probiótico como ingrediente para Alimentos:

Requisitos Mínimos :

1. Identificación de la cepa (Género/especie/ subespecie).
2. Caracterización “in Vitro” e “in Vivo” • Resistencia gástrica • Resistencia a bilis • Resistencia a lisozima (opcional).
3. Ensayos “in Vivo” e “in Vitro” que demuestren el(los) efecto(s) probiótico(s) adjudicado(s) debidamente documentados y respaldados en estudios efectuados por organismos nacionales y/o internacionalmente reconocidos.
4. Seguridad: La cepa probiótica no debe ser riesgosa para la salud. La bacteria no deberá presentar o promover la translocación bacteriana (pasaje de bacterias del intestino más allá de los nódulos mesentéricos) en las concentraciones en que se encuentra en el alimento.

Pruebas Complementarias para Garantizar la Seguridad de la Cepa

- Resistencia a antibióticos
- Actividad hemolítica
- Producción de toxinas

Identificación Comercial de la(s) Cepa(s) El producto se presentará comercialmente en un envase bromatológicamente apto cuyo rótulo indique la identificación precisa de la(s) cepa(s) que lo componga(n) y la concentración de células viables de cada una de ellas (UFC/g) Con la denominación de Alimento con Probióticos, se entiende aquel alimento con una carga de células viables que deberá estar comprendida entre 10⁶ y 10⁹ UFC/g durante su período de duración mínima. El producto se rotulará: “... con probióticos” llenando el espacio en blanco con la denominación de venta del alimento correspondiente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Bañares S, Collado MC, Gueimonde M. Le- gislación. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (eds). *Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica*. Madrid: Ergon; 2016;117-24.
2. Díaz JJ, Alvarez-Calatayud G. Probióticos. En: SEGHN (ed). *Tratamiento en Gastroenterolo- gía, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 4a ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 831-44.

3. *Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. WHO 2001.*
4. *Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).*
5. *Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):506-14.*
6. *Rodríguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. Nutr Hosp. 2015;31(S1):s33-s47.*
7. *http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Alimentos/Resolucion_Conjunta_261-2011_y_22-2011.pdf*



LINKS DE INTERÉS

1. *Organización Mundial de Gastroenterología (WGO). www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html*
2. *Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP). www.sepyp.es*
3. *International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP). www.isapp.net*
4. *Gut Microbiota for Health www.gutmicrobiotaforhealth.com*
5. *5. El probiótico . Com www.elprobiótico.com*