

# PROBIÓTICOS

« UNA VISIÓN HACIA EL FUTURO »



## PROBIÓTICOS

### UNA VISIÓN HACIA EL FUTURO

**RESUMEN:** La interacción compleja entre la microbiota intestinal y el huésped ha sido ignorada por mucho tiempo, desde hace poco se ha empezado a realizar investigaciones sobre los posibles beneficios en la salud que esta interacción puede brindar y como apoyar a esta microbiota a través de probióticos para obtener beneficios aún mayores. Entre los resultados que se han podido encontrar de estas investigaciones podemos destacar los 3 niveles que actualmente se considera en los que actúa la microbiota en el cuerpo humano y como los probióticos pueden optimizar estas interacciones.

Cada probiótico puede aportar de forma distinta a la salud de las personas, y esto es gracias a las múltiples cepas que conforman a cada una de las combinaciones de microorganismos presentes en las mezclas para los pacientes.

Las fórmulas probióticas están diseñadas para actuar, modular y reparar los cambios que se presentan en la microbiota de una persona con cualquier patología en la que la disbiosis es el principal agresor. Por ejemplo, la evidencia muestra que los primeros años de vida son periodos críticos para la colonización y el desarrollo microbiano saludable. En la actualidad se conoce que la disbiosis neonatal puede producir una serie de problemas como alergias y cólicos, y a través de los probióticos se busca cambiar esto, aportando las bacterias necesarias para un buen desarrollo de la microbiota.

En las enfermedades inflamatorias intestinales se ha podido evidenciar que existe un desbalance entre los distintos grupos de bacterias que conforman la microbiota del intestino, sobre todo *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, que se presenta de forma menor, mientras que la Gammaproteobacteria se encuentra aumentada. Estudios de Winclove Bio Industries BV, en los cuales se administró a pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias probióticos se encontró que; los síntomas como hinchazón intestinal y diarrea disminuyeron un 47% y 56% respectivamente en los pacientes con colitis ulcerativa y en caso de aquellos



con enfermedad de Crohn existió una reducción del 33% en ambos casos. Estudios recientes han demostrado que existe un eje entre el intestino y el cerebro que puede llegar a ser afectado por el estrés tanto mental como físico, y asociarse a ciertas patologías como la depresión. En un estudio realizado por L. Steenbergen et al., encontró que el consumo de probióticos en particular los producidos por Winclove redujeron los niveles de comportamiento depresivo, por ejemplo, disminuyó el tiempo de inmovilidad en el agua en las ratas un 34% e incremento el tiempo que nadaban, cuando se las sometió a pruebas de nado forzado.

Además del estrés psicológico, el estrés físico puede ser perjudicial a la salud, y esto podemos evidenciarlo en los atletas de elite que tienen una mayor tendencia a presentar infecciones del tracto respiratorio alto y de síntomas intestinales como náuseas y vómito. Algunas intervenciones con probióticos, dieron como resultado una disminución en los síntomas que presentaban estos atletas, además de reducir los marcadores inflamatorios serológicos y aumentar antioxidantes en los atletas.



# PROBIÓTICOS

## MULTICEPA, MICROBIOTA, MECANISMOS Y ACCIONES BENEFICIOSAS

Desde hace poco empezamos a entender la interacción compleja y activa entre la microbiota intestinal y el huésped. Sabemos que la microbiota juega un papel importante en la salud y la enfermedad; de hecho, se refiere a esta como el "órgano olvidado". Por un lado, el ecosistema microbiano en el intestino crece rápidamente gracias a los nutrientes disponibles, mientras que por otro lado el huésped se beneficia de algunas funciones fundamentales realizadas por más de 1000 especies diferentes de bacterias que viven en nuestro intestino. Estas interacciones entre la microbiota del intestino y el huésped incluyen una amplia gama de procesos fisiológicos, como la regulación de la motilidad y la secreción de moco, la prevención de colonización y sobrecrecimiento de organismos patógenos, la regulación de la inmunidad local y sistémica.

Los probióticos se definen como cultivos simples o mixtos de organismos vivos (la mayoría de las veces, lactobacilos y bifidobacterias), que confieren un efecto positivo a la salud de su huésped cuando se administran en cantidades adecuadas. La investigación muestra que ciertos probióticos tienen un efecto positivo en la prevención de DNA (diarrea asociada a antibióticos) y DACD (diarrea asociada a *Clostridium difficile*). Uno de los mecanismos de trabajo más importantes es la recuperación del equilibrio en el microbioma en caso de disbiosis (desequilibrio). Además, algunas bacterias probióticas pueden detener el crecimiento o la unión de patógenos (y sus toxinas) a la pared intestinal o incluso destruirlos. Los probióticos también pueden tener un efecto en la función de la barrera intestinal y la producción de citocinas.

Estas interacciones continuas se ven en el nivel 3 y los probióticos pueden actuar también a este nivel.

### Nivel 1:

Representa el nivel donde el microorganismos y la interacción microbiana se lleva a cabo en el lumen del intestino y donde el papel de la microbiota intestinal es el de mantener la homeostasis. La microbiota realiza algunas funciones importantes en este sitio, como el desdoblamiento de polisacáridos no digeridos e indigeribles, y proporciona substratos esenciales como vitaminas y ácidos grasos de cadena corta. Además, una microbiota saludable nos protege de la colonización y el sobrecrecimiento de potenciales patógenos. La resistencia a la colonización está dada por la microbiota y las bacterias probióticas por medio de:

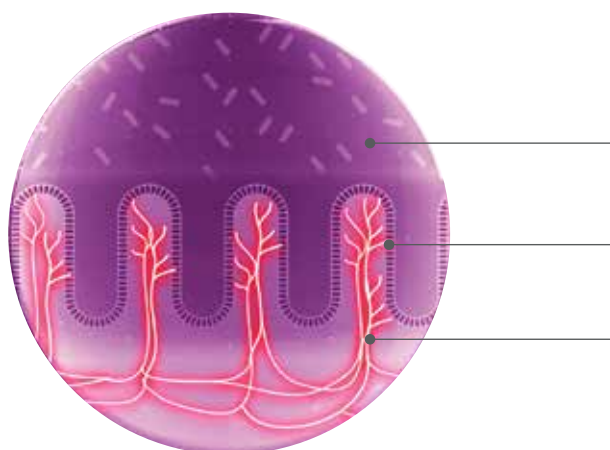
- Competencia por nutrientes.
- Competencia de espacio y adhesión a ciertos sitios en el epitelio intestinal.
- Eliminación de toxinas producidas por los patógenos.
- Disminuyendo el pH en el lumen (localmente).
- Producción de sustancias antimicrobianas (antibióticos naturales) que actúan en contra de patógenos.

### Nivel 2:

Representa el nivel en el cual la microbiota y el epitelio intestinal interactúan. La barrera intestinal está formada por una sola capa de células epiteliales que constituye la barrera más larga e importante, que además permite la absorción de: nutrientes, agua y electrolitos, mientras mantiene una barrera eficiente contra toxinas intraluminares, antígenos y flora entérica. En otras palabras: se trata de la barrera que separa el mundo exterior del interior de nuestro cuerpo. La permeabilidad de la barrera intestinal está regulada por varios mecanismo entre ellas las uniones estrechas. Las uniones estrechas son proteínas estructurales que conectan las células epiteliales. En condiciones normales las uniones estrechas están cerradas y previenen la entrada de sustancias nocivas al cuerpo. En la última década, se ha logrado reconocer el papel que tienen los trastornos de la barrera intestinal en algunas enfermedades gastrointestinales e inmunes. La microbiota y los probióticos influyen sobre el funcionamiento de la barrera intestinal a través de varios mecanismos. Entre los que se encuentran; afectar el metabolismo, proliferación y supervivencia de las células epiteliales intestinales, aumenta la producción de moco y estimula la secreción de sustancias de defensa por parte de la capa de células epiteliales. Además, estas afectan la estructura, expresión y distribución de las proteínas de las uniones estrechas.

### Nivel 3:

Representa el nivel en el cual los microorganismos interactúan con el sistema inmune. La mayor proporción de todas las células inmunes en nuestro cuerpo (60-70%) se localiza en nuestro intestino. Los estudios confirman que la microbiota intestinal está involucrada en una interacción dinámica con el sistema inmune innato y adaptativo del intestino, afectando diferentes niveles del desarrollo, maduración y función. Cuando operan de manera óptima, esta alianza microbiota-sistema inmune permite la inducción de una respuesta protectora a patógenos y el mantenimiento de vías reguladoras involucradas en el mantenimiento de la tolerancia a antígenos inocuos.



## Niveles de acción.

**Nivel 1:**  
Interacción Microbio-Microbio

**Nivel 2:**  
Interacción Microbio-Barrera

**Nivel 3:**  
Efectos Sistémicos-Inmunidad

# PROBIÓTICOS

## DISTINTOS MOMENTOS Y DISTINTOS ESCENARIOS

### Recién nacidos

El tracto gastrointestinal y la microbiota de un recién nacido difiere de la de los adultos. Los primeros años de vida son periodos críticos para la colonización y el desarrollo de una microbiota saludable, balanceada y natural. Después del nacimiento, un recién nacido se expone a microorganismos ambientales que inmediatamente colonizan el tracto gastrointestinal. En los primeros 2 a 3 años de vida ocurre una interrelación dinámica entre las células del huésped, el sistema inmune y las bacterias sucesivas. Los primeros microorganismos que colonizan el intestino infantil son principalmente especies de Bifidobacterias.

Esta primera especie de bacterias son críticas para el desarrollo de una microbiota saludable en el adulto y una función apropiada del sistema inmune en el futuro. Varios factores influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal en el bebé. El parto natural y la lactancia materna se han asociado con efectos beneficiosos para la salud relacionado con la colonización y desarrollo del intestino y una incidencia baja de desórdenes inmunológicos. Cada vez más enfermedades se relacionan con disbiosis de la microbiota de los neonatos. Alergia, cólicos y hasta la obesidad se relacionan hoy en día con menor diversidad de microbiota y falta de bifidobacteria y lactobacilos en el intestino de los infantes. Los probióticos pueden proveer a los niños los microorganismos beneficiosos necesarios para prevenir y restaurar el balance microbiano.

### Probióticos: efectos en la salud intestinal de los recién nacidos.



#### Efectos fisiológicos:

- Regular el tránsito intestinal y la consistencia de las heces.
- Mantener la salud intestinal durante la terapia antibiótica.
- Incrementar la función de barrera.
- Aumentar la cantidad de bifidobacterias y lactobacillus.

#### Efectos inmunológicos

- Proteger de diarreas virales.
- Reducir el riesgo de infección.
- Apoyar las respuestas inmunes.

#### Efectos nutricionales

- Degradación de los azúcares de la leche materna.
- Aumenta el crecimiento.

#### Efectos metabólicos

- Reducción del riesgo de obesidad.
- Aumentar la sensibilidad a la insulina.

### Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La enfermedad inflamatoria intestinal es un grupo de enfermedades que se caracterizan por inflamación en diferentes partes del intestino. La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa y la reservoritis se agrupan dentro de esta enfermedad. La enfermedad de Crohn se caracteriza por inflamación a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, mientras que la colitis ulcerativa afecta principalmente a las zonas distales del tracto gastrointestinal, el colon y recto.

La reservoritis es la inflamación de la bolsa intestinal quirúrgica creada cuando el colon o parte del colon se remueve. Las tres enfermedades se caracterizan por periodos de inflamación o agudizaciones y periodos de remisión, lo cual lleva al paciente a tener una mala calidad de vida por los distintos síntomas que presenta. En los últimos años se han realizado investigaciones acerca del tema, y se demostró que la microbiota en la EII es menos diversa, contiene menor grupo de bacteria de los grupos Bacteroides y Firmicutes.

Específicamente, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Faecalibacterium prausnitzii* están presentes en cantidades disminuidas, mientras la cantidad de Gammaproteobacteria se encuentra aumentada. Además, se ha visto en esta población una producción disminuida de ácidos grasos de cadena corta (como butirato), mientras que el estrés oxidativo está aumentado. Por lo tanto, podemos encontrar un desequilibrio en la microbiota de los pacientes con EII.

Enfermedad de Crohn



Colitis Ulcerativa



Reservoritis



# PROBIÓTICOS

## DISTINTOS MOMENTOS Y DISTINTOS ESCENARIOS

### Barrera

La mucosa intestinal es la interfaz más larga entre el mundo exterior y el medio interno humano. En una superficie que se aproxima al tamaño del campo del fútbol, esta capa única de células epiteliales previene la alta concentración de bacterias que pueden invadir nuestro entorno interno, al mismo tiempo que permite la absorción de nutrientes y agua. La habilidad de controlar la invasión de contenido nocivo proveniente del lumen es conocida como función de barrera de la

mucosa intestinal. Mientras la capa epitelial forma la barrera física más obvia entre el ambiente exterior e interior, la complejidad de todos los factores que controlan la función de barrera del intestino llega más allá del epitelio y no está del todo comprendida. A lo largo del intestino, una sola capa de células epiteliales cubre la superficie interna y es responsable de esta función de barrera. La función de barrera del intestino puede ser influenciada por diferentes factores, como herencia, flora bacteriana, dieta, estrés psicológico, estrés oxidativo, ejercicio.

El aumento de permeabilidad de la barrera epitelial se ha asociado con diferentes desórdenes inflamatorios gastrointestinales como; enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y reservoritis) y enfermedad celiaca. Una permeabilidad incrementada también puede producir mayores niveles de endotoxinas en la sangre, que se asocian a enfermedades inflamatorias sistémicas, como síndrome metabólico, diabetes, aterosclerosis, síndrome de fatiga crónica, autismo, migraña y artritis reumatoidea.

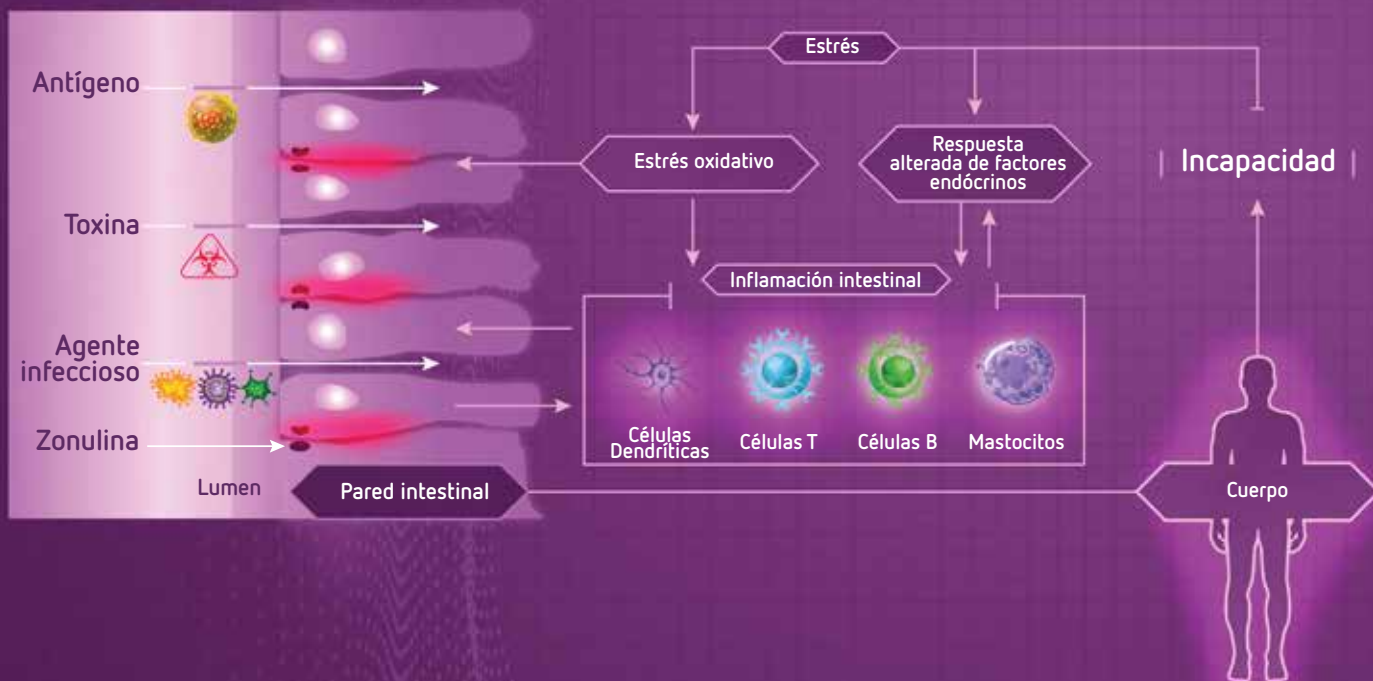
### Alteración de la microbiota y la barrera intestinal





# PROBIÓTICOS

## DISTINTOS MOMENTOS Y DISTINTOS ESCENARIOS



### Estrés

El estrés se describe como una respuesta interna a los estímulos o a la presión que pone a prueba las habilidades de adaptación y cooperación de un organismo. El estrés puede ser mental, psicológico y físico. No todo el estrés es malo. Todos los animales tienen una respuesta ante el estrés, que puede incluso salvar su propia vida. Los neurotransmisores y las hormonas que se liberan durante el periodo de estrés, preparan a los animales para enfrentar la amenaza o huir. Cuando existe una situación estresante, el pulso se acelera, la respiración se vuelve más rápida, los músculos se tensan, el cerebro utiliza más oxígeno e incrementa su actividad, en general todas las funciones se destinan a la supervivencia. En un periodo corto de tiempo incluso el sistema inmune puede ser estimulado. Sin embargo, en estrés crónico, estos mismos neurotransmisores que nos pueden salvar la vida en pequeñas ráfagas, pueden suprimir las funciones que no son necesarias para la supervivencia inmediata. La respuesta inmune es menor y

la digestión, excreción y sistema reproductivo dejan de funcionar normalmente. Una vez que el estímulo estresante ha dejado de ejercerse, otros sistemas se ponen en marcha para recuperar la función normal. El problema ocurre si la respuesta ante el estrés dura mucho tiempo, por ejemplo, ante un estrés constante, o si la respuesta sigue a pesar del cese del peligro. Estudios han encontrado que el estrés aumenta la permeabilidad de nuestro intestino, se asocia a problemas gastrointestinales y aumenta la susceptibilidad a infecciones. Existen distintos tipos de estrés, sin embargo, el cuerpo humano responde para cada uno en la misma forma, a pesar de ello las personas pueden experimentarlo de modo diferente. Por ejemplo, algunas personas pueden presentar síntomas digestivos, mientras que otras pueden quejarse de cefalea o experimentar sentimientos depresivos. Por otro lado, tenemos el estrés psicológico y el estrés físico (como sucede en el ejercicio intenso). Estos producen a su vez estrés oxidativo, que es un desbalance entre los niveles de sustancias oxidantes y anti-oxidantes. Las sustancias

oxidantes o radicales libres son moléculas con un electrón libre haciéndolas muy reactivas. Estas moléculas atacan a las partículas del propio cuerpo como pueden ser el ADN, proteínas y grasas. Lo mencionado afecta a una gran cantidad de personas y parece estar relacionado con varias condiciones, por ejemplo; hipertensión, artritis reumatoide y envejecimiento.

Deportes de resistencia han sido vinculados a quejas gastrointestinales y mayor susceptibilidad a las infecciones, lo que resulta en bajo rendimiento<sup>1</sup>. Manipulación de las poblaciones bacterianas en el intestino por probióticos específicos podrían ayudar a la salud general de los atletas y su rendimiento.

A pesar de los muchos beneficios para la salud de la actividad física, los atletas también están familiarizados con las desventajas del ejercicio intenso. Resistencia y fortalezas deportivas se han asociado con mayor riesgo de náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, fatiga, estado de ánimo disturbios, infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) e inflamación crónica<sup>2,3</sup>.

Las demandas físicas y psicológicas durante ejercicios intensos inician una respuesta de estrés compleja en el cuerpo del atleta que tiene un impacto profundo en la composición microbiana, permeabilidad intestinal, estrés oxidativo e inmune y respuestas cognitivas.

La prevalencia del estrés parece ser más alto en deportes de resistencia tales como nadar, andar en bicicleta o correr.

La investigación ha demostrado que la microbiota intestinal tiene un papel clave en el control de la oxidación, estrés y respuestas inflamatorias, así como mejorar el metabolismo y el gasto de energía durante el ejercicio intenso.

Modificar la microbiota mediante el uso de probióticos podría ser una herramienta terapéutica importante para mejorar la salud general de los atletas. Hay evidencia que el uso de probióticos modifican positivamente la microbiota intestinal tanto en población y estructura, e influencia la función de barrera, del sistema inmune intestinal en atletas.

A medida que más atletas de élite sufren de trastornos psicológicos y condiciones gastrointestinales que pueden estar vinculados al intestino, con probióticos específicos se podrían apoyar durante períodos intensos de entrenamiento y competencia.

## EVIDENCIA

Varios estudios han corroborado la función de los probióticos en las situaciones y patologías expuestas.

- Se ha visto un desequilibrio en las cepas de bacterias residentes en el intestino de un paciente con EII. Hay una disminución de *Lactobacillus* y un aumento de coliformes y bacteroides. Esta condición promueve la activación de inflamación lo cual progresa a una EII en el paciente susceptible. El conteo de bacterias se relaciona con el estado de gravedad inflamatorio, siendo que hay mayor número de bacterias en condiciones de mayor inflamación. En el estudio de Winlove Bio Industries BV, se analizó el uso de probióticos en un plazo de 2 meses en pacientes con EII. Los síntomas característicos eran diarrea y la hinchazón abdominal (70 a 90% de los pacientes). Se encontró que hubo una disminución de los síntomas en ambos pacientes con colitis ulcerativa (56% en diarrea y 47% en hinchazón abdominal) y enfermedad de Crohn (33% en ambos síntomas). Otros síntomas frecuentes que se encontraron son: el dolor abdominal que mejoró notablemente, reduciendo en un 65% en CU y 33% en EC; los borborrigmos que se redujo en 33% en pacientes con EC y 57% en pacientes con CU; y la constipación de igual manera se redujo 43 y 58% en pacientes con EC y CU respectivamente. En general el 77% de los pacientes que tomaron probióticos durante 2 meses se sintieron mejor<sup>1</sup>.
- En el estudio de Persborn, M. et al., se observó que la permeabilidad de la mucosa intestinal de los pacientes con reservoritis se veía alterada y permitía un mayor paso de bacterias (ej. *E. coli*) en comparación con los pacientes sanos. Se comparó el efecto sobre la permeabilidad de la mucosa tras la administración de antibióticos y probióticos. El resultado fue que el tratamiento antibiótico no restaura la permeabilidad de la mucosa. Sin embargo, esto mejoró notablemente luego de la suplementación con probióticos, restaurando la permeabilidad normal de la mucosa, disminuyendo el paso de bacterias. De hecho, los probióticos lograron reestablecer la permeabilidad de la mucosa a los mismos niveles que un reservorio sano. También se obtuvo como resultado que la diversidad bacteriana en la microbiota se relaciona con el paso de *E. coli* a través de la mucosa. ( $P=0.0018$ )<sup>2</sup>.
- En un estudio realizado por Lamprecht, se encontró que un modulador fisiológico de las uniones estrechas intercelulares y un marcador del deterioro de la barrera intestinal, conocido como zonulina luego del ejercicio sus valores se encontraban ligeramente elevados, sin embargo, en el grupo que consumió probióticos disminuyó este marcador hasta valores normales e incluso llegaron a ser menores que en el grupo placebo, en total existió una reducción del 20%<sup>3</sup>.
- Estudios anteriores han presentado evidencia del potencial de los probióticos de reducir la incidencia y severidad de infecciones del tracto respiratorio, y disminuir los síntomas gastrointestinales en el entrenamiento de los atletas, que suelen presentar vómito, náuseas calambres estomacales e intestinales, producto de la redistribución del flujo sanguíneo durante el ejercicio. Otros estudios han demostrado que existe una disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias producidas por el ejercicio, luego de 11 semanas y el aumento en el plasma de niveles de antioxidantes luego de 4 semanas de suplementación probiótica<sup>3</sup>.
- Abildgaard, A. et al., expuso a ratas a pruebas de estrés como el nado forzado, se encontró que el consumo de probióticos en particular los producidos por Winlove redujeron los niveles de comportamiento depresivo, por ejemplo, disminuyó el tiempo de inmovilidad en el agua un 34% e incremento el tiempo que nadaban<sup>4</sup>.
- Además, Abildgaard, A. et al., encontró cambios en el patrón de citoquinas producidas (mayor producción de citoquinas relacionadas con linfocitos T como IL-4, IL-2 e interferón). En segundo lugar, cambios a nivel de la expresión de genes en el hipocampo relacionados con el control del eje hipotálamo-hipófisis, como son *Bdnf*, *Trek 2*, *Traak* que se asocian a la plasticidad neuronal y neuroprotección y se ven disminuidos en casos de depresión, pero en el grupo que consumió probióticos estos genes se vieron aumentados. Finalmente se alteraron varios metabolitos plasmáticos, entre ellos el triptófano y sus metabolitos que permiten producir serotonina a nivel cerebral y reducir los síntomas depresivos, en este caso estos factores se vieron elevados gracias al uso de los probióticos<sup>4</sup>.

- Un estudio realizado por Steenbergen, L. et al, encontró que luego de 4 semanas de intervención con probióticos multiespecie se redujo la reacción cognitiva reactiva (la reactividad cognitiva es un importante marcador de vulnerabilidad de la depresión) al ánimo triste, según el cuestionario LEIDS-r, que aborda 34 ítems y sus resultados se asocian a la predicción de depresión. En caso de suplementación con probióticos durante 4 semanas, los participantes percibieron que estaban menos distraídos por pensamientos agresivos y meditabundos cuando estaban tristes, los puntajes del test redujeron de 42.75 a 33.35, luego del uso de probióticos, con una  $p = < .0015$ .

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Winlove. (2015). For daily maintenance and balancing the. Winlove.
2. Persborn, M. et al. (2013). The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Recuperado en: doi:10.1111/apt.12451
3. Lamprecht, M. et al. (2012). Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Recuperado en <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-9-45>
4. Abildgaard, A. et al. (2017). Probiotic treatment protects against the pro-depressant-like effect of high-fat diet in Flinders Sensitive Line rats. *Brain, Behavior, and Immunity*. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.017>
5. Steenbergen, L. et al. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*. Recuperado en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>



© Prosirios S.A. 2018. Todos los derechos reservados.

Lizardo García E10-80 y Av. 12 de Octubre. Edificio Alto Aragón Piso 8, Oficina 8A. Quito, Ecuador  
Conoce más sobre nosotros, visita nuestra página web [www.prosirios.com](http://www.prosirios.com) o síguenos en nuestras redes sociales.

