

SACCHAROMYCES: UNA ALTERNATIVA PARA EL CONTROL DE PROCESOS INFLAMATORIOS EN EL TRACTO INTESTINAL

Zulay Rivera ¹, Ingrid Rivera ², Víctor Ollarves ³, Isabel Hagel ⁴, Dennis Lugo ⁵

RESUMEN: *La microbiota intestinal es un componente fundamental e imprescindible del microambiente intestinal. Su interacción con el hospedador proporciona efectos beneficiosos para la salud, al participar de forma activa en los procesos de digestión de nutrientes, así como en los mecanismos de la respuesta inmune en el tracto intestinal. En este sentido los probióticos exógenos pueden tener un rol decisivo en la modulación de la composición de la microbiota intestinal, así como en la defensa contra agentes patógenos. De igual manera han demostrado sus beneficios para el tratamiento de distintas patologías extraintestinales. Si bien las especies más estudiadas y utilizadas son las bifidobacterias y lactobacilos, en los últimos años se han aportado evidencias que avalan el uso de levaduras como probióticos en especial la especie de Saccharomyces. Por sus características estructurales y funcionales las levaduras han demostrado ser resistentes a los antibióticos antibacterianos, además no pueden promover la resistencia a los antibióticos porque el intercambio de genes de resistencia a antibióticos con bacterias patógenas es poco probable por lo que pueden ser utilizadas en pacientes sometidos a terapia con antibióticos, confiriéndoles así una ventaja frente al uso de probióticos bacterianos. El objetivo de esta revisión fue describir algunos aspectos importantes sobre el modo de acción de Saccharomyces y sus beneficios en el restablecimiento de la microbiota intestinal, en el control de procesos infecciosos que afectan el tracto intestinal y en su capacidad de modular la respuesta inmune controlando procesos pro inflamatorios.*

PALABRAS CLAVE: *Microbiota, inflamación intestinal, respuesta inmune, Saccharomyces*

ABSTRACT: *The intestinal microbiota is a fundamental and essential component of the intestinal microenvironment. Its interaction with the host provides beneficial health effects, by actively participating in the processes of nutrients' digestion as well as in immune mechanisms in the intestinal tract. In this regard, exogenous probiotics can play a pivotal role in modulating the composition of the intestinal microbiota, as well as in the defense against pathogens, they have also demonstrated their benefits for the treatment of different extraintestinal pathologies. Although the most studied and used species are bifidobacteria and lactobacilli, in recent years evidence has been provided to support the use of yeasts as*

SACCHAROMYCES: UNA ALTERNATIVA PARA EL CONTROL DE PROCESOS INFLAMATORIOS EN EL TRACTO INTESTINAL

probiotics, especially the Saccharomyces species. Due to their structural and functional characteristics, yeasts have been shown to be resistant to antibacterial antibiotics, in addition they cannot promote resistance to antibiotics because the exchange of antibiotic resistance genes with pathogenic bacteria is unlikely, so they can be used in patients undergoing antibiotic therapy, thus giving them an advantage over the use of bacterial probiotics. The objective of this review was to describe some important aspects about the mode of action of Saccharomyces and its benefits in the reestablishment of the intestinal microbiota, in the control of infectious processes that affect the intestinal tract and its ability to modulate the immune response by controlling pro inflammatory processes.

KEY WORDS: *Microbiota, intestinal inflammation, immune responses, Sacharomyces*

¹ Profesor Instructor. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna, Dermatología y Sifilografía. Cátedra de Bioquímica. Escuela de Medicina José María Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL). ORCID:0000-000212786691.

² Profesor Instructor. Médico Cirujano. Especialista en Pediatría, Dermatología y Sifilografía. Cátedra de Farmacología. Escuela de Medicina José María Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL). ORCID: 0000-000190735941.

³ Médico Cirujano. MSc en Fotomedicina y aplicaciones del Láser en salud. Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL). ORCID: 0000.000262450854.

⁴ Profesor Agregado. Licenciada en Biología. Doctora en Ciencias Básicas, Mención Inmunología. Laboratorio de Inmunología. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL). ORCID: 0000-000344641830.

⁵ Profesor Instructor. Licenciado en Biología. Cursante del programa de estudios individualizados de Maestría y Doctorado Facultad de medicina, UCV. Laboratorio de Inmunoparasitología Instituto de Biomedicina UCV, Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL). ORCID: 0000-0002-1797-7489.

INTRODUCCIÓN

Los probióticos son definidos como microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del hospedador. Los mismos contribuyen al equilibrio cuantitativo y cualitativo entre los diferentes componentes de la microbiota intestinal modulan mecanismos inmunológicos en la mucosa al interactuar con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, generan productos metabólicos como ácidos grasos de cadena corta e interactúan con las células del hospedador utilizando vías de señalización molecular. Estas funciones les permiten regular procesos inflamatorios inducidos por agentes

Recibido:29/04/2021
Aceptado: 28/07/2021

patógenos o macromoléculas de la dieta y contribuir a funciones fisiológicas relevantes.

Dentro de las especies más estudiadas y utilizadas se encuentran las Bifidobacterias y Lactobacilos. Sin embargo, en los últimos años ha habido un creciente número de reportes científicos que avalan el uso de levaduras como probióticos en especial el género de *Saccharomyces*. Estos estudios han aportado evidencias sobre el beneficio de la administración de estos probióticos, particularmente en el restablecimiento de la microbiota intestinal posterior al tratamiento con antibióticos y en su capacidad de modular la respuesta inmune frente a distintos agentes patógenos. A diferencia de los probióticos de origen bacteriano, las levaduras son eucarióticas y por sus características estructurales y funcionales han demostrado ser resistentes a los antibióticos antibacterianos ^{1,2}. Además, no pueden promover la resistencia a los antibióticos porque el intercambio de genes de resistencia con bacterias patógenas es poco probable ³. Estas características los hacen útiles en

pacientes sometidos a terapia con antibióticos. Aunque se ha demostrado que muchas especies de levadura como *Kluyveromyces lodderae*, *Kluyveromyces marxianus* ⁴ *Kluyveromyces lactis*, *Yarrowia lipolytica* ⁵ e *Issatchenkia occidentalis* ⁶ exhiben propiedades probióticas, las especies de *Saccharomyces* y en especial *Saccharomyces boulardii* han sido las más estudiadas y las más utilizadas ⁷.

El término *Saccharomyces* proviene de Saccharo (azúcar) myces (hongo) y Cerevisiae (cerveza). Además de sus propiedades en el enriquecimiento de bebidas y alimentos, esta levadura se utiliza ampliamente en la producción de probióticos comerciales con fines terapéuticos. Esto se debe a su capacidad de inactivar toxinas excretadas por bacterias, sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y su capacidad para restituir y mantener la integridad de la barrera epitelial ^{8,9}. Así el objetivo de esta revisión fue recopilar información sobre el comportamiento biológico de *Saccharomyces*, un componente importante de la microbiota intestinal

que pudiese influir en el control de enfermedades autoinmunes y alergias alimentarias.

DESARROLLO

Cepas de Saccharomyces con actividad probiótica.

Saccharomyces cerevisiae

Se ha comprobado que *Saccharomyces cerevisiae* mejora el tránsito intestinal. Estas levaduras no se absorben, son termo tolerantes e insensibles a la acción de las secreciones pancreáticas y gástricas lo que les permite llegar al colon sin ser modificadas, no colonizan la mucosa intestinal de forma permanente y pueden sobrevivir incluso durante antibioticoterapia. La cepa *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 de la colección de levaduras de panadería patentada de Lesaffre, ha sido la más estudiada por sus propiedades beneficiosas para aliviar los síntomas gastrointestinales en sujetos con síndrome inflamatorio intestinal (SII) ¹⁰. Ensayos clínicos aleatorios así como estudios de meta análisis han confirmado los beneficios

de esta levadura para el tratamiento de esta patología ¹⁰. Se ha comprobado que esta levadura secreta enzimas que contribuyen a generar ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por componentes de la microbiota intestinal. Los mismos contribuyen a la consolidación de la mucosa protectora del intestino y tienen la capacidad de influir en los genes que regulan la proliferación celular y el ciclo celular. Ejercen un efecto procinético en el intestino delgado mejorando el estreñimiento en pacientes con SII. Además, particularmente el butirato que es producido por la microbiota intestinal estimula la diferenciación y proliferación de células T reguladoras en el intestino disminuyendo los procesos inflamatorios ⁸ (Figura.1). De hecho, en modelos experimentales se ha demostrado el efecto analgésico visceral y una disminución de la percepción del dolor en murinos con hipersensibilidad colónica ¹¹, sugiriendo que también podría disminuir la hipersensibilidad visceral en pacientes con SII. Acorde con estos resultados experimentales, un estudio preliminar aleatorizado controlado con

placebo de *S. cerevisiae* I-3856, suministrando una dosis de 500 mg al día, durante una semana en 179 pacientes con SII no seleccionados, mostró una reducción del 50% en el dolor, reduciendo la distensión abdominal en el grupo activo en comparación con el grupo placebo. Estos resultados fueron confirmados en estudios posteriores utilizando una dosis mayor de *S. cerevisiae* I-3856 (1000 mg al día) ¹².

Por otra parte, la cepa *Saccharomyces cerevisiae* S3 ha demostrado tener actividad bactericida frente a *Staphylococcus aureus*. Esta bacteria constituye un patógeno oportunista, siendo la causa de una variedad de enfermedades, desde infecciones cutáneas leves hasta infecciones invasivas graves e intoxicaciones alimentarias. Libera varias exotoxinas como hemolisinas y también enterotoxinas. La α -hemolisina juega un papel importante en la patogénesis de *S. aureus* causando lisis osmótica y degradación con la expansión de poros a través de la bicapa lipídica de la membrana celular. Además puede causar daño tisular al alterar las vías de

señalización celular promoviendo respuestas inflamatorias ¹³. Las enterotoxinas estafilocócicas están involucradas en el desarrollo de la intoxicación alimentaria por estafilococos. Estas toxinas inducen la producción de grandes cantidades de citocinas al estimular en forma policlonal, antígeno independiente, una gran cantidad de células T que a su vez desencadenan una respuesta inflamatoria exagerada ^{14,15}, produciendo alteraciones locales y sistémicas características de lo que se conoce como shock séptico ¹⁶. La unión inicial de *S. aureus* al epitelio intestinal se logra mediante componentes de la superficie microbiana que reconocen las moléculas de la matriz adhesiva. Sustancias poliméricas extracelulares provocan la unión de célula a célula y la formación de biopelículas ¹⁷. La capacidad de formar biopelículas aumenta la resistencia bacteriana a los antibióticos y los mecanismos de defensa del huésped ¹⁷. El aumento de la resistencia a los antibióticos en las cepas de *S. aureus* se ha convertido en una gran amenaza para la salud pública. En este sentido se ha

SACCHAROMYCES: UNA ALTERNATIVA PARA EL CONTROL DE PROCESOS INFLAMATORIOS EN EL TRACTO INTESTINAL

estudiado el efecto de *Saccharomyces cerevisiae* S3 sobre la liberación de exotoxinas y endotoxinas de *S. aureus*, así como sobre su capacidad de formar biopelículas. Estudios *in vitro* han demostrado que el extracto de sobrenadante de cultivo de esta levadura tiene la capacidad de reducir tanto la formación de biopelículas como la expresión de genes para exotoxinas y endotoxinas cuando son añadidos al cultivo de cepas de *S. aureus*. Se encontró además que las cepas de *S. aureus* resistentes a antibióticos fueron más susceptibles al efecto de la levadura que aquellas sensibles a antibióticos ¹⁸. Estos resultados indican que compuestos producidos y excretados por *S. cerevisiae* S3 podrían ser una buena herramienta terapéutica para controlar la patología inducida por la infección por *S. aureus* (Figura1).

Sacharomyces boulardii

Esta cepa fue descubierta por el microbiólogo francés Henri Boulard en 1920 durante una visita a Indochina. Él observó que las personas que bebían una decocción preparada con la piel

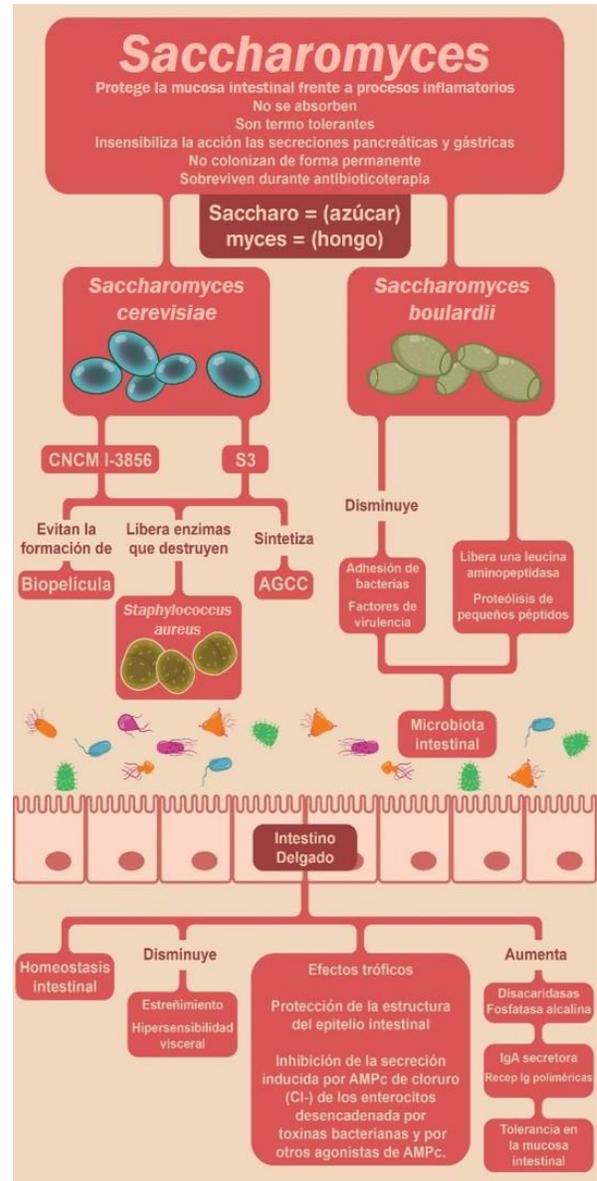


Figura 1. Funciones de las cepas *Sacharomyces cerevisiae* y *Sacharomyces boulardii*

Fuente: Elaboración propia.

exterior de las frutas de lichi y mangostán no desarrollaban diarrea. Este investigador aisló el agente causante que resultó ser una levadura del género *Saccharomyces* y lo llamó *Saccharomyces boulardii*. La cepa

inicial fue depositada en la Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos (CNCM) en el Instituto Pasteur con la referencia CNCM I-745¹⁹. Esta levadura muestra un crecimiento óptimo a una temperatura inusualmente alta de aproximadamente 37°C, es resistente a la acidez gástrica, la bilis, las proteasas y al efecto antibacteriano de todos los antibióticos. Aunque *Saccharomyces boulardii* es similar a *Saccharomyces cerevisiae*, existen algunas diferencias relativas a sus características taxonómicas, metabólicas y genéticas. Igual que otras levaduras, posterior a su ingestión se mantienen viables y alcanzan rápidamente altas concentraciones en el colon y su aclaramiento en las heces se produce entre 3 y 5 días después de ser discontinuado su uso^{8,19}.

Saccharomyces boulardii constituye uno de los probióticos más recomendados para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos y es la primera levadura que se ha utilizado como probiótico en medicina humana.

Estudios llevados a cabo *in vivo* e *in vitro* han demostrado que en el caso

de enfermedades infecciosas *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ejerce dos formas potenciales de acción. Una es llevada a cabo directamente sobre microorganismos enteropatógenos (adhesión de bacterias y su eliminación) y sobre sus factores de virulencia (toxinas, lipopolisacárido, etc.)¹⁹ mientras que la otra actúa sobre la mucosa intestinal (efectos tróficos, efectos sobre la reconstitución epitelial, efectos antisecretores, antiinflamatorios, inmunomoduladores)²⁰. Estos mecanismos de acción en conjunto actúan protegiendo la mucosa intestinal del hospedador frente a agentes entéricos bacterianos (Figura.1).

Se ha documentado la eficacia de esta levadura en distintas afecciones que cursan con diarrea. Las principales son la diarrea aguda infecciosa (viral y bacteriana), la diarrea asociada a antibióticos, la diarrea recurrente por *Clostridium difficile* y la enterocolitis necrosante²¹. Este tipo de levaduras ha sido también administrada con resultados satisfactorios en el control de la diarrea asociada a la alimentación

enteral continuada, la diarrea del viajero, la asociada al SIDA y en especial en el SII⁸. Actualmente se recomienda *S. boulardii* CNCM I-745 como complemento al tratamiento con sales de rehidratación oral y como probiótico coadyuvante del tratamiento de distintas enfermedades digestivas que afectan a la población infantil²².

Los mecanismos mediante los cuales esta levadura ejerce su acción todavía están en estudio^{23,24}.

Varios trabajos realizados en grupos humanos y modelos animales demuestran que el tratamiento con *S. boulardii* en la disbiosis conduce al restablecimiento más rápido de un microbioma sano, incluyendo un aumento de las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta especialmente de las familias *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae* y *Prevotellaceae*²⁵. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) tales como butirato, acetato y propionato desempeñan un papel fundamental en la absorción colónica de líquidos y electrolitos. En un estudio clínico farmacológico realizado con pacientes que recibieron únicamente

alimentación enteral, el tratamiento con *Saccharomyces boulardii* produjo un incremento en las concentraciones fecales de los AGCC, particularmente butirato, hasta niveles comparables a los de los sujetos normales²⁵. Así, la acción preventiva previamente observada de *S. boulardii*, por ejemplo durante la terapia con antibióticos o con respecto a la diarrea del viajero, puede explicarse en parte por el efecto estabilizador de esta levadura sobre la microbiota intestinal y la producción de ácidos grasos de cadena corta³.

Se ha demostrado que la administración oral de *Saccharomyces boulardii* durante una semana en voluntarios adultos saludables si bien no produce efectos en la estructura del epitelio intestinal, sí tienen efectos funcionales importantes. Por ejemplo, estimula la expresión de disacaridasas y fosfatasa alcalina que participan en la digestión de nutrientes y que generalmente se alteran cuando se producen desórdenes intestinales agudos y crónicos. Además, esta levadura también libera una leucina aminopeptidasa hacia el medio endoluminal la cual favorece la

proteólisis de pequeños péptidos aminoterminales ²⁶. Este mecanismo puede modificar la estructura de macromoléculas pro alergénicas provenientes de la dieta reduciendo su capacidad de estimular la inflamación característica de los procesos alérgicos. También estimula la producción de glicoproteínas en el borde cepillo de las microvellosidades intestinales tales como hidrolasas. Promueve también la producción de IgA secretora y la expresión de receptores de inmunoglobulinas poliméricas que contribuyen a generar un ambiente de tolerancia en la mucosa intestinal ²⁷. *Saccharomyces boulardii* no penetra en los enterocitos, pero genera efectos tróficos durante su recorrido endoluminal. Contiene concentraciones significativas de poliaminas especialmente espermidina y espermina. Debido a los efectos conocidos de las poliaminas en la maduración de las células intestinales, expresión enzimática y mecanismos de transporte, división de células crípticas, síntesis del ADN y la transcripción de genes, es posible que los aportes sustanciales de poliamina

de *Saccharomyces boulardii* contribuyan al mantenimiento de la estructura del epitelio intestinal limitando la acción pro inflamatoria de distintos agentes patógenos ²⁸ (Figura 1). Estos efectos tróficos potenciales de esta levadura podrían ser relevantes en la prevención de la diarrea crónica persistente, la diarrea refractaria y la actividad pro alergénica de distintas macromoléculas derivadas de los alimentos y para su uso como terapia de reemplazo para deficiencias enzimáticas congénitas.

Se ha demostrado que la cepa *S. boulardii* CNCM I-745 ejerce un importante papel bactericida modulando distintos mecanismos fisiopatológicos inducidos por diferentes bacterias. Los primeros estudios sobre el mecanismo de acción de *S. boulardii* CNCM I-745 con respecto a bacterias patógenas se centraron en *Vibrio cholerae*. En 1986, Vidon y col demostraron, que la administración de *S. boulardii* CNCM I-745 en ratas que habían sido inoculadas con la toxina del cólera redujo significativamente la secreción de líquido y sodio inducida por la toxina ²⁹. Este efecto se ha confirmado

en modelos de células epiteliales intestinales. La acción de *S. boulardii* CNCM I-745 está asociada con una disminución del cAMP intracelular inducido por la toxina colérica. Este efecto requiere de levaduras vivas y es mediado por una proteína de 120 kDa presente en el sobrenadante de cultivo de *S. boulardii* CNCM I-745. Esta proteína actúa directamente sobre los enterocitos inhibiendo la secreción de cloruro (Cl⁻), inducida por AMPc desencadenada por la toxina colérica³⁰. Otro estudio muestra que *S. boulardii* CNCM I-745 puede adherir la toxina a su pared celular, que es otro mecanismo de acción contra esta toxina¹⁹. Este efecto de adherencia ha sido demostrado también en estudios *in vitro* con otras bacterias patógenas tales como *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolítica* y *Escherichia coli* del serogrupo O157^{3,31}.

El mecanismo de acción de *S. boulardii* CNCM I-745 más estudiado es con respecto a las infecciones intestinales por *Clostridium difficile*. La administración de *S. boulardii* CNCM I-745 reduce significativamente la mortalidad en ratones inoculados con las toxinas A y B de la especie *C.*

difficile. Se ha demostrado también el efecto protector de *S. boulardii* CNCM I-745 contra diferentes cepas de *C. difficile* asociadas a brotes de diarrea³¹. Estudios *in vitro* han demostrado que el cultivo sobrenadante de *S. boulardii* CNCM I-745 inhibe la adhesión de la toxina A a su receptor³². También una proteasa de 54 kDa identificada en este sobrenadante puede degradar las toxinas A y B de *C. difficile* y sus receptores³². La inflamación asociada a *C. difficile* se debe a la activación de vías de señalización por las toxinas A y B que conducen a la translocación nuclear del factor NF- κ B y a la activación por fosforilación de las enzimas MAPquinasas involucradas en la síntesis de citocinas proinflamatorias. En este sentido algunos trabajos han proporcionado evidencias de que el sobrenadante de cultivo de *S. boulardii* CNCMI-745 inhibe la síntesis de interleucina 8 (IL-8) así como la translocación nuclear de NF- κ B y la fosforilación inducida por la toxina A en células epiteliales³³. Además *S. boulardii* CNCM I-745 estimula la producción de IgA específica frente a la toxina A en ratones que han sido

estimulados con toxina A inactivada³⁴. La IgA ejerce funciones de exclusión inmunológica promoviendo también la producción de citocinas reguladoras³⁵ y de esta manera puede bloquear la actividad pro inflamatoria de la toxina. Estos mecanismos en conjunto disminuyen la severidad de las patologías causadas por *Clostridium difficile*.

También se han descrito mecanismos de protección de esta levadura frente a *Escherichia coli* enteropatógena, *E. coli* enterohemorrágica y *Citrobacter rodentium*. Durante estas infecciones el efecto de protección es sobre el epitelio intestinal, fortaleciendo las uniones estrechas en el epitelio por medio de la fosforilación de la miosina quinasa de cadena ligera, impidiendo así la apertura de estas uniones, limitando el aumento de la permeabilidad epitelial producido por factores de virulencia de estas bacterias, evitando así la colonización de la mucosa^{19,36}. Similar a los mecanismos descritos para *Clostridium*, estas levaduras inhiben las vías de activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos y

NF- κ B que están involucradas en la síntesis de IL-8 que a su vez promueve mecanismos de inflamación que también contribuyen a la colonización de estas bacterias patógenas¹⁹. Mecanismos similares han sido descritos para *Salmonella* y *Shigella*. Además ejercen un efecto antibacteriano directo tal como la desfosforilación del lipopolisacárido de *Escherichia coli* O55B5³⁷ y la modificación de la expresión de factores de patogenicidad de *Citrobacter rodentium*^{3,19}.

Aparte de su capacidad bactericida y antiinflamatoria durante las infecciones por diversos patógenos bacterianos, *S. boulardii* puede colaborar de forma inespecífica con el sistema inmunológico del hospedador induciendo la liberación de inmunoglobulinas y citocinas. Como se mencionó, *S. boulardii* induce la producción de IgA secretora (IgAs). Esta inmunoglobulina constituye la primera línea de defensa contra patógenos en el intestino. Previene la adhesión y promueve la eliminación de patógenos a través de mecanismos de exclusión sin causar inflamación³⁸. Modelos experimentales han aportado

evidencias de que la producción de IgAs se incrementa después del suministro de *S. boulardii* en ratones libres de gérmenes, así como en ratones albinos normales de la cepa BALBc. La producción de IgAs frente a la toxina A de *C. difficile* también aumenta cuando se suministra este probiótico en ratones experimentales infectados con esta bacteria ³⁴. Por otra parte, ha sido reportado también el papel inmunomodulador de *S. boulardii* en la activación de las células dendríticas. El cultivo de células dendríticas en presencia de *S. boulardii* resulta en la estimulación del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) así como del receptor de quimiocina CCA7. También se ha reportado que *S. boulardii* estimula la producción de varias citocinas incluidas IL-1 β , IL-12, IL-6, TNF α , así como IL-10 en las células dendríticas. Adicionalmente, *S. boulardii* induce la expresión de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 involucradas en los procesos de presentación antigénica, promoviendo así la maduración de las células dendríticas ^{3,36}. Estos hallazgos sugieren que *S. boulardii* conduce a

una activación inespecífica del sistema inmune innato, que puede ser ventajosa para combatir infecciones. En este sentido, algunos trabajos han proporcionado evidencia de que los β -glucanos de la pared celular de esta levadura, que constituyen patrones moleculares asociados a microbios (PAMS), son detectados por receptores tales como el receptor de dectina-1, el receptor del complemento 3, y receptores tipo Toll, expresados en células dendríticas, monocitos, macrófagos, células epiteliales intestinales (CEI). La unión al receptor de la dectina-1 estimula la producción de citocinas y quimiocinas en las células dendríticas y macrófagos ³⁹. Preparaciones de β -glucanos proveniente de esta levadura han demostrado sus efectos inmunomoduladores en ensayos clínicos en humanos. Por ejemplo la unión de β -glucanos de *S. boulardii* al receptor de la dectina-1 en células epiteliales intestinales está asociada a una mejoría en la colitis en pacientes con SII ⁴⁰.

La capacidad de modular la respuesta inmune aunado a las diferentes propiedades bactericidas,

hacen de *S. boulardii* un probiótico promisorio para el control de diferentes procesos inflamatorios asociados o no a agentes patógenos, no solo aquellos que afectan las vías digestivas sino otras afecciones que comprometen la mucosa. Sería interesante estudiar por ejemplo el impacto que este probiótico puede tener en el desarrollo de alergias alimentarias que conducen al desarrollo de afecciones cutáneas como la dermatitis atópica en poblaciones infantiles.

Seguridad en el uso de levaduras como probióticos

Para poder considerar, y utilizar, a un microorganismo como probiótico es necesario que presente una serie de características de seguridad, funcionales y tecnológicas tales como el hecho de que las cepas para uso humano deben de ser preferentemente de aislados de humanos sanos, no deben poseer ninguna propiedad patogénica ni tóxica y no deben portar genes transmisibles de resistencia a antibióticos. Además, deben tener la capacidad de sobrevivir a las

condiciones del ambiente gastrointestinal, capacidad de adherencia a las superficies epiteliales y persistencia en el tracto gastrointestinal. Deben también promover mecanismos de inmunoestimulación sin efecto proinflamatorio o actividad antagonista contra patógenos. También hay aspectos tecnológicos a considerar del probiótico. Entre ellos, deben contener un número adecuado de cepas viables que conduzcan al efecto beneficioso demostrado, resistencia a fagos, viabilidad durante el procesado y estabilidad en el producto y durante el almacenamiento ^{8,41}.

Dentro de las características de los probióticos se debe enfatizar que son organismos normales del intestino no patógenos, seguros y resistentes a los procedimientos culinarios, a la acidez estomacal y a la alcalinidad duodenal, así como a la bilis, son tolerados por el sistema inmune intestinal e interactúa con él, participando en el metabolismo local, tienen baja permeabilidad intestinal, un tiempo corto de reproducción y son capaces de colonizar el intestino o permanecer en el por un tiempo, se adhieren a la

mucosa intestinal para evitar ser barridos por el tránsito intestinal y producen compuestos antimicrobianos ⁴. Desde el inicio del uso “formal” de los probióticos ha existido temor y resistencia por los posibles efectos adversos que pueden ocasionar. Sin embargo, estudios en animales y humanos han mostrado que los probióticos no se translocan hacia la circulación, el hígado o el bazo, como lo hacen las bacterias patógenas. Es necesario puntualizar que un estudio retrospectivo sobre la seguridad de la administración en pacientes con soporte nutricional, el cual que incluyó 1966 artículos señaló que veinte reportes de caso en 32 pacientes indicaron la presencia de infecciones por *Lactobacillus rhamnosus GG* o *Saccharomyces boulardii*, los cuales fueron asociados a factores de riesgo como la presencia de catéter central o patologías que incrementan la translocación bacteriana. En tres estudios clínicos se reportaron eventos adversos no infecciosos en pacientes con pancreatitis y trasplantados ⁴². Si bien el uso de probióticos ha demostrado ser seguro en la mayoría de la

población, es necesario tener en cuenta los criterios de exclusión asociados a los factores de riesgo mencionados para su correcto uso. Particularmente en pacientes con catéter venoso central, así como en pacientes críticos inmunodeprimidos o alérgicos.

CONCLUSIONES

Saccharomyces es un componente importante de la microbiota intestinal, promoviendo por distintos mecanismos el control de procesos inflamatorios asociados o no a patógenos entéricos. Manteniendo los criterios de exclusión mencionados, su uso en distintas afecciones gastrointestinales podría ser beneficioso para muchos pacientes.

REFERENCIAS

1. Poloni V, Salvato L, Pereyra C, et al. Bakery by-products based feeds borne-*Saccharomyces cerevisiae* strains with probiotic and antimycotoxin effects plus antibiotic resistance properties for use in animal production. *Food Chem Toxicol.* 2017;107:630-636. doi:10.1016/j.fct.2017.02.040
2. Amorim JC, Piccoli RH, Duarte WF. Probiotic potential of yeasts isolated from

- pineapple and their use in the elaboration of potentially functional fermented beverages. *Food Res Int.* 2018;107:518-527. doi:10.1016/j.foodres.2018.02.054
3. Kaźmierczak-Siedlecka K, Ruszkowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W. Saccharomyces boulardii CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases. *Curr Microbiol.* 2020;77(9):1987-1996. doi:10.1007/s00284-020-02053-9
4. Kumura H, Tanoue Y, Tsukahara M, Tanaka T, Shimazaki K. Screening of dairy yeast strains for probiotic applications. *J Dairy Sci.* 2004;87(12):4050-4056. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73546-8
5. Chen L-S, Ma Y, Maubois J-L, He S-H, Chen L-J, Li H-M. Screening for the potential probiotic yeast strains from raw milk to assimilate cholesterol. *Dairy Sci Technol.* 2010;90(5):537-548. doi:10.1051/dst/2010001
6. Kunyeit L, Anu-Appaiah KA, Rao RP. Application of probiotic yeasts on candida species associated infection. *J Fungi.* 2020;6(4):1-12. doi:10.3390/jof6040189
7. McFarland L V. Common Organisms and Probiotics: Saccharomyces boulardii. In: *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology: Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis.* 2017:145-164. doi:10.1016/B978-0-12-804024-9.00018-5
8. Castañeda Guillot C. Probiótico Saccharomyces boulardii CNCM I-745: de la investigación a la práctica clínica. *Belize J Med.* 2017;6(2):15-21.
9. Fakruddin M, Hossain MN, Ahmed MM. Antimicrobial and antioxidant activities of Saccharomyces cerevisiae IFST062013, a potential probiotic. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1). doi:10.1186/s12906-017-1591-9
10. Cayzeele-Decherf A, Pélerin F, Leuillet S, et al. Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(2):336-344. doi:10.3748/wjg.v23.i2.336
11. Roussel C, Sivignon A, de Vallée A, et al. Anti-infectious properties of the probiotic Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856 on enterotoxigenic E. coli (ETEC) strain H10407. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(14):6175-6189. doi:10.1007/s00253-018-9053-y
12. Spiller R, Pélerin F, Decherf AC, et al. Randomized double blind placebo-controlled trial of Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *journals.sagepub.com.* 2016;4(3):353-

**SACCHAROMYCES: UNA ALTERNATIVA PARA EL CONTROL DE PROCESOS
INFLAMATORIOS EN EL TRACTO INTESTINAL**

362. doi:10.1177/2050640615602571
13. Castañón Sánchez A. Patogenia molecular de *Staphylococcus aureus*. *Evid medica e Investig en salud*, 2012;5(3):79-84.
14. Novick RP. Mobile genetic elements and bacterial toxins: The superantigen-encoding pathogenicity islands of *Staphylococcus aureus*. *Plasmid*. 2003;49(2):93-105. doi:10.1016/S0147-619X(02)00157-9
15. Thomas D, Dauwalder O, Brun V, et al. *Staphylococcus aureus* Superantigens Elicit Redundant and Extensive Human V Patterns. *Infect Immun*. 2009;77(5):2043-2050. doi:10.1128/IAI.01388-08
16. Bassetti M, Peghin M, Treccarichi EM, et al. Characteristics of *staphylococcus aureus* bacteraemia and predictors of early and late mortality. *PLoS One*. 2017;12(2). doi:10.1371/journal.pone.0170236
17. Suresh MK, Biswas R, Biswas L. An update on recent developments in the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Int J Med Microbiol*. 2019;309(1):1-12. doi:10.1016/j.ijmm.2018.11.002
18. Saidi N, Owlia P, Marashi SMA, Sadari H. Inhibitory effect of probiotic yeast *Saccharomyces cerevisiae* on biofilm formation and expression of α -hemolysin and enterotoxin A genes of *Staphylococcus aureus*. *Iran J Microbiol*. 2019;11(3):246-254. doi:10.18502/ijm.v11i3.1331
19. Czerucka D. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2118.
20. Stier H, Bischoff SC. Influence of *saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:269-279. doi:10.2147/CEG.S111003
21. Alzaidi RE, Al-Mozan HD, Alrikabi NJ. Eukaryotic probiotic *saccharomyces boulardii* application in clinical trails: A review. *Int J Pharm Qual Assur*. 2020;11(1):163-168. doi:10.25258/ijpqa.11.1.25
22. Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children— a 2020 update. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):678-688. doi:10.1111/apt.15659
23. Bajaj BK, Claes IJJ, Lebeer S. Functional mechanisms of probiotics. *J Microbiol Biotechnol Food Sci*. 2015;04(04):321-327. doi:10.15414/jmbfs.2015.4.4.321-327
24. Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC. *Saccharomyces boulardii*: What makes it tick as successful probiotic? *J Fungi*. 2020;6(2):1-15.

doi:10.3390/jof6020078

25. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis - A review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015;8:237-255.

doi:10.2147/CEG.S85574

26. Buts JP, De Keyser N, Stilmant C, Sokal E, Marandi S. *Saccharomyces boulardii* enhances N-terminal peptide hydrolysis in suckling rat small intestine by endoluminal release of a zinc-binding metalloprotease. *Pediatr Res.* 2002;51(4 I):528-534. doi:10.1203/00006450-200204000-00021

27. Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC. *Saccharomyces boulardii*: What makes it tick as successful probiotic? *J Fungi.* 2020;6(2):1-15.

doi:10.3390/jof6020078

28. Moré MI, Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 Improves Intestinal Enzyme Function: A Trophic Effects Review. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2018;11:117955221775267.

doi:10.1177/1179552217752679

29. N V, V H, Rambaud JC. Influence of *Saccharomyces boulardii* on jejunal secretion in rats induced by cholera toxin. *Gastroenterol Clin Biol.* 1986;10:13'16.

30. Czerucka D, Rampal P. Effect of *Saccharomyces boulardii* on cAMP- and

Ca²⁺-dependent Cl⁻ secretion in T84 cells. *Dig Dis Sci.* 1999;44(11):2359-2368. doi:10.1023/A:1026689628136

31. Czerucka D, Rampal P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2188-2203.

doi:10.3748/wjg.v25.i18.2188

32. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology.* 1993;104(4):1108-1115. doi:10.1016/0016-5085(93)90280-P

33. Chen X, Kokkotou EG, Mustafa N, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J Biol Chem.* 2006;281(34):24449-24454.

doi:10.1074/jbc.M605200200

34. Qamar A, Aboudola S, Warny M, et al. *Saccharomyces boulardii* Stimulates Intestinal Immunoglobulin A Immune Response to *Clostridium difficile* Toxin A in Mice. *Infect Immun.* 2001;69(4):2762-2765. doi:10.1128/IAI.69.4.2762-2765.2001

35. Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunol Rev.*

**SACCHAROMYCES: UNA ALTERNATIVA PARA EL CONTROL DE PROCESOS
INFLAMATORIOS EN EL TRACTO INTESTINAL**

- 2014;260(1):76-85.
doi:10.1111/imr.12189
36. Mumy KL, Chen X, Kelly CP, McCormick BA. Saccharomyces boulardii interferes with Shigella pathogenesis by postinvasion signaling events. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(3).
doi:10.1152/ajpgi.00391.2007
37. Buts JP, Dekeyser N, Stilmant C, Delem E, Smets F, Sokal E. Saccharomyces boulardii produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits Escherichia coli endotoxin by dephosphorylation. *Pediatr Res.* 2006;60(1):24-29.
doi:10.1203/01.pdr.0000220322.31940.29
38. Russell MW, Kilian M, Mantis NJ, Corthésy B. Biological Activities of IgA. In: *Mucosal Immunology: Fourth Edition.* Vol 1-2. Elsevier Inc.; 2015:429-454.
doi:10.1016/B978-0-12-415847-4.00021-5
39. Thomas S, Przesdzing I, Metzke D, Schmitz J, Radbruch A, Baumgart DC. Saccharomyces boulardii inhibits lipopolysaccharide-induced activation of human dendritic cells and T cell proliferation. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(1):78-87. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03878.x
40. Thomas S, Metzke D, Schmitz J, Dörffel Y, Baumgart DC. Anti-inflammatory effects of Saccharomyces boulardii mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(6).
doi:10.1152/ajpgi.00217.2011
41. Chávez R, Arroyo A. Probióticos, prebióticos y simbióticos. *Milen Cienc y Arte.* 2020;16(1):22'23.
42. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: A systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):687-703.
doi:10.3945/ajcn.2009.28759

CORRESPONDENCIA:

Zulay Rivera Pineda. Dirección: Cátedra de Bioquímica. Escuela de Medicina José María Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Unidad Medico Estética Láser (UNIMEL) Caracas, Venezuela. Teléfono: +5841 6614 5991. Dirección de correo electrónico: unimelpublicaciones@gmail.com/ drazulayrivera@gmail.com