

## USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS

Ricnia Vizcaíno (1), Coromoto Macías-Tomei (2), Julio C. Márquez S. (3),  
Anet Morales (4), Noema Torres (5)

### RESUMEN

Los probióticos pueden actuar sobre el huésped de diversas maneras dependiendo de la cepa y a distintos niveles por efecto metabólico directo sobre la mucosa intestinal, incluyendo efectos de barrera, así como también con otros órganos como el sistema inmune, cerebro y epitelio genitourinario. En el lumen intestinal producen fermentación de sustratos poco o no absorbibles, modulan la producción de gas, desconjugan sales biliares, actúan acidificando ácidos grasos de cadena corta y aumentan el tránsito intestinal. En la mucosa actúan como barrera, son bactericidas, inactivan toxinas, disminuyen la inflamación y estimulan inmunológicamente los complementos e IgA. Existen múltiples probióticos disponibles, pero son pocos los que verdaderamente han demostrado un beneficio claro en humanos, y ninguno es capaz de producir todos estos efectos conjuntamente. Se señala que la microbiota colonizadora del intestino humano juega un importante papel en el desarrollo de la obesidad y de otras enfermedades metabólicas e inmunológicas. Se consideran inmuno-moduladores capaces de actuar sobre inmunidad innata y adquirida o específica. La influencia de la microbiota intestinal se extiende más allá del tracto gastrointestinal jugando un papel importante en la comunicación bidireccional entre dicho tracto y el sistema nervioso central.

**Palabras clave:** probióticos, usos clínicos, obesidad, alergias, niños, adolescentes

### PROBIOTICS CLINICAL USAGES

### SUMMARY

Probiotics may act in the host in a multifactorial way. In the intestinal lumen, probiotics work through interaction with the intestinal microbiota or by direct metabolic effects in the intestinal mucosa and epithelia. Probiotics affect digestive processes and are associated to the mucosal immune system and other organs such as the immune system, brain and urogenital epithelium. In the lumen, probiotics produce fermentation of low or non-absorbable substrates, modulate the production of gas, deconjugate bile salts, act to acidify short chain fatty acids and increase the intestinal transit. Probiotics act in the mucosa as a barrier and as bactericides; they inactivate toxins, reduce inflammation and stimulate immunologically complements and IgA. Although there are multiple probiotics available, there are few which have demonstrated a clear benefit in humans. Not one, however, has been found to produce all the beneficial effects. The colonization of the human gut by microbiota plays an important role in the development of obesity and other metabolic and immunological diseases. Microbiota are considered as immuno-modulators capable of acting on innate and acquired or specific immunity. The influence of intestinal microbiota extends beyond the gastrointestinal tract and has an important role in the two-way communication between the latter and the central nervous system.

**Key words:** probiotics, clinical usages, obesity, allergies, children, adolescents.

### INTRODUCCIÓN

Existe información reciente que reporta acerca de la importancia de los beneficios que aportan los microorganismos de la flora intestinal, los cuales permanecen viables y con capacidad activa para alcanzar los lugares donde interactúan con el huésped. Estas evidencias han sido avaladas por exper-

tos de la FAO y OMS. La población de micro-organismos que se encuentra dentro del cuerpo humano, comprende millones de bacterias conteniendo 100 veces más que el número de genes del genoma humano (1). A pesar de la evolución de este microbioma, es solo recientemente que los avances tecnológicos han permitido tener la secuencia genética y apreciar la complejidad de las relaciones huésped-microbio. El componente microbiano más grande del cuerpo humano se encuentra en el intestino grueso, teniendo un papel clave en mantener la estabilidad básica del individuo para la buena salud mediante la protección contra patógenos, metabolización de nutrientes, incluso absorción de fármacos y sustancias que a su vez influyen en la generación de energía para procesos enzimáticos y metabólicos (2); sin embargo, la influencia de la microbiota intestinal se extiende más allá del tracto gastrointestinal jugando un papel importante en la comunicación bidireccional entre dicho tracto y el sistema nervioso central, abarcando las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo, así como el sistema neuroinmune y neuroendocrino (3).

Los probióticos incluyen levaduras y bacterias muy distintas entre sí, algunas Gram negativas y otras Gram positivas, unas adheridas a la mucosa y otras habitando en el lumen intestinal; por esta razón sus acciones son distintas y no es po-

- (1) Nefrólogo Pediatra. Médico Especialista II. Complejo Hospitalario Dr. Luis Razetti. Barcelona- Anzoátegui.
- (2) Pediatra Nutrólogo. Profesor Asociado (jubilada). Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar. Grupo de Transición Alimentaria y Nutricional, Fundación Bengoa. Caracas.
- (3) Pediatra. Puericultor. Especialista en Neurodesarrollo. Jefe de Departamento de Pediatría del Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia-Carabobo.
- (4) Pediatra. Gastroenterólogo, Adjunto del Servicio de Pediatría del Hospital Adolfo Pons. Docente libre del Post-Grado de Pediatría y Puericultura del Hospital Adolfo Pons. Adjunto del Programa de Fibrosis Quística del Edo. Zulia. Maracaibo - Zulia
- (5) Pediatra Nutrólogo: Adjunto del Servicio de Pediatría General Hospital Universitario de Maracaibo. Profesor Agregado de la Escuela de Nutrición y Dietética de La Universidad del Zulia. Adjunto del Programa de Fibrosis Quística del Edo. Zulia. Maracaibo - Zulia

Autor correspondiente: Dra. Ricnia Vizcaíno  
Teléfonos: 0414-8079702 Correo electrónico: ricnefro@gmail.com

sible extrapolar el beneficio de una cepa en particular.

En el lumen producen fermentación de sustratos no absorbibles o poco absorbidos, modulan la producción de gas, favorecen la desconjugación de las sales biliares, actúan en la acidificación de los ácidos grasos de cadena corta y aumentan el tránsito intestinal. En la mucosa, tienen efecto de barrera, son bactericidas, inactivan toxinas, disminuyen la inflamación y estimulan el sistema inmunológico estimulando las fracciones de complemento (CD) e IgA (4).

Existen múltiples probióticos disponibles, sin embargo, son pocos los que han demostrado un beneficio claro en la salud humana y ninguno es capaz de producir todos los efectos a la vez. Se ha señalado recientemente que la microbiota que coloniza el intestino humano puede jugar un papel importante en el desarrollo de la obesidad y de otras enfermedades metabólicas e inmunológicas del huésped. Dicha afirmación se basa en estudios metagenómicos que han determinado que existen diferencias de microbiota intestinal entre individuos delgados y obesos. Las diferencias observadas se asocian a la presencia en individuos obesos de una población microbiana con mayor capacidad para recuperar energía de la dieta y/o favorecer la aparición de un estado de inflamación crónica de grado bajo. La microbiota vaginal juega un papel importante en la prevención de infecciones en el tracto genital y urinario femenino. Las bacterias ácido lácticas son dominantes del tracto vaginal en niñas saludables, específicamente los lactobacilos. Estos forman una barrera que protege la colonización de patógenos por distintos mecanismos y han sido enfocados para tratar pacientes con infecciones en esta área.

## PROBIOTICOS Y RESPUESTA INMUNE

**Inmunomodulación:** Se ha descrito que los probióticos pueden modular la respuesta inmune en animales y humanos no sólo a nivel de la mucosa intestinal, sino también a nivel sistémico. Dadas sus propiedades inmunomoduladoras, actualmente se evalúa la utilidad de los probióticos en el manejo preventivo o terapéutico de enfermedades inflamatorias. El consumo de probióticos podría tener un efecto positivo en la salud humana en algunas situaciones que pueden alterar el balance de la microbiota intestinal e influir en la respuesta inmune del individuo, tales como la alimentación con fórmulas infantiles, el tratamiento con antibióticos, los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, las enfermedades gastrointestinales y el estrés (5).

Los mecanismos de interacción de los probióticos con las células del sistema inmune son diversos. En el caso de las bacterias ácido lácticas, se ha observado que pueden ser captadas por las células M presentes en el epitelio y facilitar la estimulación del tejido linfóide asociado a la mucosa intestinal. Las células dendríticas pueden capturar probióticos al tener prolongaciones citoplasmáticas que pueden acceder al espacio luminal. Muchos de los efectos inducidos por los probióticos dependen de la interacción del microorganismo con

la célula dendrítica, dada la capacidad que tiene de polarizar la respuesta inmunológica adaptativa. El efecto sobre la maduración de esta célula presentadora de antígeno y su producción de citocinas depende de la cepa de probiótico, observándose casos de inhibición o estimulación de la producción de citocinas IL-10 e IL-12, lo cual puede favorecer un estado de tolerancia o una respuesta inmune Th (4). Los efectos observados dependen del tipo celular estudiado; mientras en células derivadas del bazo el *Lactobacillus casei* se induce una fuerte respuesta Th1 valorada de acuerdo a los niveles de IL-12 producidos, en las placas de Peyer el efecto inductor por la producción de IL-12 es más bajo (6).

Las células epiteliales son estimuladas cuando interactúan con los probióticos. En un estudio reciente se observó que una mezcla de varias cepas de probióticos (VSL#3) induce en las células epiteliales intestinales la producción de TNF- $\alpha$  y la activación de vías de señalización relacionadas con la activación de NF $\kappa$ B (7). Aunque aparentemente estos probióticos están generando más inflamación, la estimulación de este tipo de respuesta innata se asocia a una inhibición del desarrollo de la enfermedad de Crohn, lo cual sugiere que la inducción de una respuesta inmune equilibrada puede darse por mecanismos distintos a la inmunosupresión. Otros procesos inmunológicos que favorecen los probióticos son la producción de la inmunoglobulina A y M, la modulación de la producción de citocinas de la respuesta adaptativa, la liberación de quemoquinas, la activación de las células asesinas naturales y el desarrollo de células T reguladoras (7). La modulación de la actividad fagocítica es otro de los efectos de los probióticos. Por ejemplo, el consumo de leche fermentada con *L. acidophilus* o *L. johnsonii* por tres semanas, aumenta la capacidad fagocítica. Del mismo modo, el consumo de *L. gasseri* y *L. coryniformis* por 2 semanas aumenta la actividad fagocítica de monocitos o neutrófilos en sujetos saludables. Al respecto, es importante tener en cuenta la dosis consumida porque ese es un factor determinante en los efectos deseados (8). La modulación del sistema inmune por parte de los probióticos puede tener beneficios para las personas en las diferentes etapas de la vida (9,10). En niños con antecedentes familiares de eczema atópico se ha documentado el beneficio de los probióticos en la prevención de esta enfermedad, incluso desde el periodo de gestación a través de la suplementación a la madre, así como posterior al nacimiento, suministrándolos por vía oral (11). En cuanto a los jóvenes y adultos, se ha investigado la modulación del sistema inmune de bacterias ácido-lácticas en personas sometidas a estrés, en prevención de infecciones del tracto urinario de mujeres en edad fértil y en el tratamiento de la alergia; sin embargo, falta mayor investigación, pues los estudios sobre estos efectos siguen siendo controvertidos y la evidencia existente no se considera concluyente (10). En el adulto mayor los estudios se han focalizado en observar la capacidad de los probióticos para contrarrestar la disminución del funcionamiento del sistema inmune que se presenta a esta edad (11). En resumen, los diferentes estudios muestran la

viabilidad de utilizar los probióticos para modular el sistema inmunológico, prevenir infecciones y controlar el proceso inflamatorio. El eczema es una manifestación temprana de la alergia. El uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) o *Bifidobacterium lactis* Bb-12 entre 4 y 8 semanas mejoró el *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) o alivió los síntomas de la enfermedad en varios estudios pequeños, aunque este efecto fue más notable en el comienzo de los tratamientos (10).

## ALERGIAS

En algunos estudios se han observado diferencias entre la composición de la flora microbiana de pacientes alérgicos e individuos sanos. Por esto y dadas sus propiedades inmuno-moduladoras, ha recibido considerable atención la posibilidad de utilizar los probióticos para la prevención y/o tratamiento de alergias (11); no obstante, hasta el momento, pocos estudios han encontrado resultados positivos sobre su uso terapéutico en pacientes alérgicos, especialmente a temprana edad. En un meta-análisis se evaluó el efecto de los probióticos en la dermatitis atópica en niños encontró un modesto efecto benéfico, sobre todo en pacientes con un nivel moderadamente severo de la enfermedad (12). En una publicación reciente, se demostró que un simbiótico, mezcla de la cepa *Bifidobacterium breve* M-16V con varios prebióticos, reduce significativamente la producción de citocinas Th2 y mejora el pico espiratorio forzado (PEF) después del reto alérgico en adultos asmáticos y alérgicos a los ácaros (13). Otros estudios mostraron que el consumo de diferentes cepas de probióticos mejora los síntomas de la enfermedad alérgica en personas con riesgo de dermatitis atópica (14). Al contrario de lo que se ha observado en su uso terapéutico, los probióticos han mostrado un mejor comportamiento en la prevención de las alergias (15) tal como lo sustentan modelos animales y un número importante de estudios clínicos (16,17).

Las investigaciones en gestantes han cobrado importancia debido a su efecto potencial sobre el sistema inmune del feto para la prevención futura de alergias. Los estudios indican que los probióticos pueden aumentar el potencial inmunológico de la leche materna y disminuir la sensibilización a alergias. La administración con *Lactobacillus rhamnosus* GG durante las cuatro semanas antes de dar a luz y en niños hasta de 3 meses después del nacimiento incrementó el potencial de inmuno-protección proporcionado por la leche materna, evaluado a través del incremento en la concentración del factor transformante de crecimiento  $\beta 2$  presente en la leche y además disminuyó significativamente el riesgo de desarrollar eczema atópico comparado con hijos de madres del grupo control durante los primeros dos años de vida de los hijos: 15% y 47%, respectivamente (11). Otro estudio mostró que la suplementación con probióticos durante la gestación y durante la lactancia disminuía el riesgo de sensibilización a alergia en hijos de madres con dermatitis atópica (18). El momento pre-

ciso para la intervención durante la gestación o en la lactancia no está totalmente claro aunque la mayoría de la evidencia indica que los mejores resultados preventivos se observan cuando se incluye la suplementación prenatal del probiótico, mientras que la administración después del nacimiento no muestra reducciones significativas del riesgo de alergias como el eczema (11).

Se puede deducir que los probióticos tienen efectos benéficos muy potenciales en la prevención de alergias en niños con historia familiar y con alto riesgo de padecerlas, por lo cual su consumo desde la gestación y en el periodo de lactancia podría contribuir a disminuir los síntomas de estas alergias, sobre todo en niños en los que la alergia es más severa.

La relación bacterias lácticas/sistema inmune puede ocurrir a distintos niveles. En ratas recién nacidas que reciben leche de vaca, *Lactobacillus* GG estimula el desarrollo de una respuesta inmune local (IgAs) que reduce la absorción de antígenos de la dieta y protege contra la alteración de la permeabilidad intestinal, lo que podría llevar a plantear una disminución en las alergias alimentarias al usar este prebiótico en humanos, algo que aún no se ha podido demostrar.

En otras áreas de la inmunidad, se ha visto que la administración simultánea de *Lactobacillus* GG con una vacuna oral antirotavirus en niños de 2 a 5 meses produjo un aumento de la conversión IgM e IgA anti-rotavirus. Estos resultados muestran que ciertas cepas de *Lactobacillus* tienen propiedades inmuno-estimulantes sobre la respuesta inmune frente a vacunas orales, mejorando la respuesta en los pacientes vacunados (19).

La respuesta inmune celular también puede ser estimulada por probióticos: algunas cepas lácticas inducen la secreción de las citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$  e IL-6 de la citoquina antiinflamatoria IL-10 por linfocitos periféricos humanos cultivados in vitro. Trapp y colaboradores describieron niveles bajos de IgE total en un grupo de sujetos que ingirieron yogurt durante 4 meses, lo que se tradujo en una menor frecuencia de alergia (19).

Es importante destacar que el efecto sobre la respuesta inmune no se limita a una actuación sobre el tejido intestinal pudiendo afectar a la inmunidad sistémica, con claros efectos beneficiosos en diferentes afecciones de alta prevalencia, especialmente en la población infantil en Venezuela, como son el eczema atópico y las alergias en general (19).

Tomando en cuenta que la microbiota intestinal es la principal fuente posnatal de estimulación microbiana, lo que puede llevar a trastornos en la inmuno-regulación y la tolerancia inmunológica, entonces, la manipulación de la microbiota mediante el uso de probióticos en la lactancia es un enfoque interesante para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

## DERMATITIS ATÓPICA O ECZEMA

Es una manifestación temprana de la alergia. El uso de

*Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) o *Bifidobacterium lactis* Bb-12 entre 4 y 8 semanas mejoró el *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) o alivió los síntomas de la enfermedad en varios estudios pequeños, aunque este efecto fue más notable en el comienzo de los tratamientos. Un ensayo mayor con *L. fermentum* VR-1 003PCC, por 8 semanas, también demostró una reducción del SCORAD, en comparación con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, otros estudios más recientes no han podido confirmar los efectos beneficiosos de los probióticos en el eczema, aunque sí se ha demostrado la acción positiva de estos microorganismos sobre el SCORAD de niños con atopia (niveles elevados de inmunoglobulina [Ig] E). Los probióticos redujeron el SCORAD en pacientes pediátricos con eczema asociado con IgE, sensibilidad a los alimentos o diátesis atópica. Asimismo, se observaron resultados promisorios en los últimos 2 ensayos. En uno de ellos, una mezcla de probióticos y prebióticos logró una mayor reducción del SCORAD que el placebo. En el otro, el *L. sakei* KCTC disminuyó el SCORAD y mejoró la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo (10).

Tres estudios pequeños investigaron el efecto del tratamiento con probióticos del eczema en adultos, pero la reducción del SCORAD o de los síntomas sólo fue significativa en uno de ellos.

Las revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre el tema concluyen que las pruebas a favor de su uso en esta enfermedad son insuficientes. Sólo un trabajo reciente reportó una reducción significativa en el SCORAD con el uso de probióticos, sobre todo en niños con presentaciones más graves de la enfermedad. Además, se está comenzando a investigar la aplicación tópica de *Vitreoscilla filiformis* (23).

## ALERGIA A LOS ALIMENTOS

Más allá de la posibilidad de que los probióticos modifiquen las propiedades inmunológicas de la mucosa intestinal, las pruebas clínicas de que su uso genere tolerancia a los alimentos son escasas. Se han realizado estudios que incluyeron pacientes con alergia a alimentos variados (leche de vaca, maní y huevo, entre otros) y la administración de varios probióticos (*L. casei* CRL431, *B. lactis* Bb-12, especies de *Lactobacillus*, especies de *Bifidobacterium*) y no se encontró un impacto significativo. Las pruebas indican que los probióticos no modifican el curso natural de esta enfermedad (24,25).

Hasta el presente se han realizado catorce ensayos aleatorizados y controlados acerca del uso de los probióticos en la prevención de las alergias; 9 de ellos fueron con terapia combinada (prenatal y posnatal). De estos últimos, 6 informaron una reducción significativa en las incidencias de eczema, eczema asociado con IgE o ambas, en los dos primeros años de vida. Otros estudios que evaluaron la aparición de otros pará-

metros de las enfermedades alérgicas, como las sibilancias, el asma, la alergia a los alimentos o la rinitis alérgica, tuvieron resultados contradictorios. De los estudios posnatales realizados, el 75% no demostraron efectos beneficiosos de los probióticos en el eczema y solo en uno se observó una disminución de la incidencia de esta enfermedad a la edad de 13 meses con el uso de *L. paracasei* F19. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento posnatal es insuficiente. Un estudio que sólo suministró probióticos a la madre en las últimas 4 semanas del embarazo tampoco demostró un efecto positivo sobre la sintomatología (18,19).

La información acumulada sugiere que los mayores efectos se obtienen con la administración de probióticos a la madre, durante la gestación y luego durante la lactancia. Además, se observó que la respuesta a los probióticos puede estar condicionada por polimorfismos genéticos individuales.

## INFECCIONES RESPIRATORIAS

Se ha descrito que el suministro de algunas cepas de lactobacilos puede reducir el riesgo de aparición de síntomas asociados a infecciones del tracto respiratorio, tanto en adultos como en niños. Algunos estudios reflejan un posible efecto de los probióticos sobre el número de episodios del proceso infeccioso, mientras que otros lo hacen sobre los síntomas. También se ha observado un beneficio potencial del tratamiento oral con probióticos para reducir la incidencia de otitis en niños; sin embargo, todavía no hay estudios concluyentes que identifiquen las cepas probióticas más eficaces en la prevención y/o tratamiento de estas infecciones (10,11).

## RINITIS ALÉRGICA Y ASMA

Los estudios clínicos para evaluar el uso de los probióticos en pacientes con rinitis alérgica y asma son limitados y los resultados obtenidos controvertidos, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes sobre el papel de los probióticos en este tipo de alergias. Algunas cepas de *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus* y *L. casei* han demostrado ser eficaces en algunos casos para reducir la severidad de los síntomas, la medicación o el número de episodios alérgicos (20). En un estudio piloto para evaluar la eficacia y la seguridad del *B. clausii* en la prevención de la rinitis alérgica en niños, se encontró que el *Bacillus clausii* es un probiótico capaz de modular la respuesta inmune ya que se ha demostrado que estimula la inmunidad Th1 y Treg, promoción de IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-10 y la síntesis de factor de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) transformadora y regula la respuesta Th2, inhibe la producción de IL-4, en niños alérgicos con RRI (20-22). Los resultados de varios estudios aleatorizados y controlados con placebo son contradictorios. En algunos ensayos los probióticos mejoraron la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica, mientras que otros no mostraron beneficios clínicamente significativos con su uso. Tres protocolos recientes tuvieron conclusiones promisorias:

la administración de *L. acidophilus* (cepa L-92), *L. paracasei* ST 11 o *L. plantarum* alivió la sintomatología de los participantes. Muchos ensayos se llevaron a cabo con pacientes con rinitis alérgica o asma. Un estudio con *L. casei* en niños y otro con LGG en pacientes adultos no obtuvieron beneficios significativos. Igualmente, un protocolo más reciente con *L. gasseri* arrojó beneficios en la sintomatología, la función pulmonar y la producción de interleuquinas. Los pocos estudios realizados en participantes con asma, tanto en adultos como en niños, no mostraron indicios de que los probióticos sean beneficiosos en la enfermedad (18-20). Los probióticos tienen propiedades antiinflamatorias relacionadas con la estimulación de la síntesis de IgA secretoria en las mucosas y la producción de citoquinas. También estimulan la síntesis de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) y tienen actividad antimicrobiana (18-21).

## PROBIOTICOS Y NEURODESARROLLO

Se ha establecido claramente la bidireccionalidad del eje cerebro-microbiota-intestino regulando las funciones propias gastrointestinales y las funciones inmunes que influyen sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) abarcando las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo, así como el sistema neuro-inmune y neuro-endocrino (26,27). En los individuos sanos generalmente la microbiota dominante es estable y se relaciona simbióticamente ofreciendo un beneficio mutuo; sin embargo, las perturbaciones de esta delicada relación sinérgica pueden desencadenar e incluso exacerbar alteraciones en los potenciales de membranas con diversas consecuencias digestivas y metabólicas que repercuten en dicha bidireccionalidad de la información química. Es por esto que se está estudiando la influencia en el SNC, subrayando la reactividad ante el stress, percepción del dolor, la neuroquímica, entre otras variaciones neurológicas de respuesta (27-30). Además de las vías neurales, endocrinas y metabólicas, existen mecanismos inmunomoduladores adicionales de señalización que son potencialmente influyentes en el desarrollo neurológico.

Un intestino con alteraciones de la permeabilidad como resultado de una disbiosis, ofrece un cambio de respuesta inmune y a su vez, los cambios fenotípicos de las células implicadas en dicha respuesta modulan la interacción microbiota-neurodesarrollo ya que durante el desarrollo neural, el SNC es ensamblado y esculpido por regulaciones temporales que conforman patrones de función neuronal formando circuitos neuronales con efectos en áreas específicas: motora, cognitiva, emocionalidad y sociabilidad (31-33). Este proceso consta de una serie de eventos orquestados que se extienden en un período extraordinariamente prolongado (34-38). Perturbaciones durante este proceso puede tener consecuencias en la fase estructural y funcional del cerebro que se encuentra en desarrollo (39-44). Es por esto que manejar la adecuada colonización intestinal garantiza el equilibrio necesario en los eventos paralelos de la evolución del intestino y el

SNC. La conformación de la microbiota intestinal se produce en paralelo con el desarrollo neurológico y comparten las mismas ventanas de períodos críticos. La lactancia materna enriquece la microbiota de los niños prematuros aportando a aquellos niños que no pudieron ser colonizados adecuadamente, las cepas bacterianas que funcionarán satisfactoriamente en la regulación y mantenimiento de la homeostasis interna, las cuales proveen el equilibrio necesario para mantener las actividades de desarrollo paulatino que conllevan al complejo grupo de actividades neurológicas de interacción motora, cognitiva y emocional-social (42,43).

## Implicaciones directas sobre patologías del neurodesarrollo

La sinaptogénesis comienza a hacerse efectiva en los seres humanos después del parto y esas sinapsis aumentan en densidad después del nacimiento hasta alcanzar niveles máximos aproximadamente a los 2 años de edad; luego el cerebro sufre un proceso de refinamiento sináptico con ajustes y eliminación de conexiones neurológicas en diferentes regiones corporales culminando en la adolescencia, manteniéndose hasta la adultez y continuando con remodelaciones corticales y eliminaciones mas allá de la tercera década (34-38).

Diversos estudios han demostrado efectividad en la modulación de respuestas exitatorias o inhibitorias de las células de las redes neuronales; el *Bifidobacterium longum* NCC3001 disminuye la excitabilidad de las neuronas entéricas hiperpolarizadas (45). El *L. rhamnosus* tiene un efecto notable sobre los niveles GABA (46) y el *Bacteroides fragilis* corrige la permeabilidad intestinal y las alteraciones metabólicas consecuentes, y también mejora la comunicación, los movimientos estereotipados y la ansiedad (47).

## PROBIÓTICOS Y OBESIDAD

La obesidad y algunos trastornos metabólicos inducidos por la dieta están asociados con un estado de inflamación crónica y aumento de la susceptibilidad a procesos infecciosos, secundarios a la disfunción del sistema inmune. La microbiota intestinal regula en gran medida la inmunidad innata y adaptativa, e influye en las respuestas locales y sistémicas. Por tanto, también podría influir en la inflamación crónica asociada a la obesidad y a la resistencia insulínica subsecuente (48,49).

El proceso de obesidad lleva al aumento de la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo junto con la producción de células inflamatorias: adipoquinas y citocinas asociados a factores inmunes. Algunas adipoquinas (por ejemplo, la leptina) están elevadas en los humanos y en ratones obesos, mientras que la producción de los factores anti-inflamatorios y de sensibilización a la insulina, adipocina y adiponectina están reducidos (50). El tracto intestinal humano está poblado por un gran número de especies bacterianas que alcanzan concentraciones que van de 107-1014 células/g de microbiota intestinal, desde el intestino delgado hasta el colon (51-53).

También hacen parte de la microbiota, como sustrato de los probióticos, la fibra dietaria y en particular los oligosacáridos, fructo-oligosacáridos y galacto-oligosacáridos, que estimulan el crecimiento y la actividad metabólica de los probióticos por medio de los procesos de fermentación. Si estos promueven el crecimiento y proliferación de los probióticos, juntos tienen que ver con los beneficios de la microbiota. Su alteración ha sido implicada como un posible factor desencadenante de cambios metabólicos y se ha considerado como agente terapéutico en los últimos años (54-56). Por otra parte, la eficacia del cambio del estilo de vida sobre la pérdida de peso corporal parece ser influido por la composición de la microbiota del individuo (54). En el estudio de la microbiota se ha podido establecer que los niños con sobrepeso a temprana edad presentan aumento de *Staphylococcus aureus* en las heces mientras que aquellos que mantienen un peso adecuado, el aumento está en función de *Bifidobacterium* (55,56). La microbiota aumenta la capacidad del huésped para extraer energía de los alimentos y posteriormente almacena esta energía en los adipocitos, la cual contribuye a aumento del peso corporal; además proporciona enzimas implicadas en la utilización de los hidratos de carbono no digeribles y derivada del huésped, participa en la glicoconjugación, desconjugación y deshidroxilación de los ácidos biliares, metabolización del colesterol y la biosíntesis de vitaminas K y del grupo B, isoprenoides y aminoácidos (por ejemplo, lisina y treonina) (57). La microbiota además de convertir los polisacáridos en monosacáridos y dar origen a los ácidos grasos de cadena corta en el colon, suprime también en el intestino la producción de la proteína fasting-induced adipose factor (FIAF), inhibidor de la lipoproteína lipasa (LPL). En ausencia del inhibidor (FIAF), se aumenta la actividad de la LPL que lleva a disminuir el depósito de grasa al aumentarse la lipólisis (58).

Los esquemas de tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes basados exclusivamente en cambios favorables en el estilo de vida mediante modificaciones de la ingesta de alimentos y aumento de la actividad física no han sido exitosos a largo plazo, por ello las estrategias de prevención son de importancia vital para evitar la persistencia de la obesidad durante el crecimiento y maduración y en la edad adulta, en especial para la prevención de las comorbilidades asociadas a mediano y largo plazo (59). Estudios recientes incorporan el papel que desempeña la microbiota intestinal sobre el metabolismo del huésped, el cual puede ofrecer una nueva estrategia en la prevención y manejo de la obesidad desde etapas tempranas de la vida (60).

Cuando las condiciones del huésped están alteradas, la microbiota intestinal permite la hidrólisis de los polisacáridos no digeribles en monosacáridos de fácil absorción y también la activación de la lipasa lipoproteica por acción directa en el epitelio intestinal, de modo tal que la glucosa proveniente de los alimentos se absorbe rápidamente con un mayor almacenamiento de ácidos grasos, ambos procesos promueven la ganancia de peso. El incremento del número de bacteroides en

la microbiota intestinal predispone al almacenamiento de energía y obesidad (61). El fenotipo obeso se relaciona con una mayor fermentación microbiana, extracción de energía y regulación del metabolismo periférico (62,63).

La leche humana contiene un importante contenido de carbohidratos no digeribles (30%) los cuales permanecen a lo largo del tracto gastrointestinal como un sustrato beneficioso para las cepas intestinales: *Lactobacillus* y *Bifidobacillus*, especialmente el *B. breve*, *B. infantis* y *B. longum*, las cuales tipifican la composición de la microbiota intestinal de los niños sanos alimentados con leche humana. Las bifidobacterias constituyen un puente entre la lactancia materna y la ganancia de peso durante las etapas tempranas de la vida y favorecen el desarrollo intestinal (64). Este patrón de alimentación limita la carga a las células beta del páncreas (65) e induce modificaciones favorables del medio intestinal (66).

Estudios experimentales sugieren que las desviaciones en la microbiota intestinal predisponen al aumento de los depósitos de masa grasa y a la obesidad. En un estudio longitudinal realizado en niños desde el nacimiento hasta los 7 años, se comparó el tipo de microbiota intestinal en niños eutróficos y niños con sobrepeso y obesidad. Se encontró que el contenido de Bifidobacterias fue significativamente más alto en el grupo de eutróficos menores de 2 años que en sus coetáneos con sobrepeso u obesidad; así mismo en este último grupo de niños se encontraron alteraciones en la microbiota intestinal caracterizada por una mayor proliferación de *Staphylococcus aureus* (67). Durante el seguimiento longitudinal se demostró que esta microbiota aberrante precedió a la aparición del sobrepeso; este hallazgo ofrece nuevas posibilidades para aplicación preventiva y terapéutica de los probióticos en el manejo del peso corporal (67). El género *Bifidobacterium* afecta la cantidad y calidad de la microbiota durante el primer año de vida, y se ha observado una mayor concentración en niños eutróficos a los 7 años de edad en comparación con los que desarrollan sobrepeso (67-69).

Estudios recientes han planteado como hipótesis que la modificación temprana de la microbiota intestinal y del ambiente inmunológico del niño con probióticos, éstos podrían reducir el riesgo de sobrepeso y de esta manera ejercer una influencia beneficiosa sobre el patrón temprano de crecimiento de los niños (60). Una dieta alta en grasas y baja en fibra, pescado, frutas y vegetales induce cambios en la permeabilidad intestinal, una mayor carga sistémica antigénica ocasiona un bajo grado de endotoxemia y niveles altos de citocinas proinflamatorias (69-71). Las diferencias en la microbiota intestinal de los niños obesos con respecto a los delgados, sugiere el papel fundamental que ésta desempeña en el mantenimiento de la homeostasis y su interrelación entre la programación metabólica e inmunológica y abre nuevas perspectivas acerca de las alteraciones de la microbiota intestinal inducidas por la dieta y la aparición de efectos multisistémicos y servirían de base al tratamiento con probióticos exógenos con la finalidad de revertir estas alteraciones (72,73). Estudios recientes plan-

tean que los probióticos disminuyen específicamente los niveles de LPS circulante, lo cual podría disminuir el desarrollo de la endotoxemia, y por ende, el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica (58). El mejor tratamiento no quirúrgico para la obesidad corresponde a cambios de estilo de vida, alimentación saludable y ejercicio físico, pero también, a la luz de este nuevo conocimiento, la composición de la microbiota se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz, con la administración de probióticos y prebióticos (74-76).

## MICROBIOTA VAGINAL Y PROBIOTICOS

Uno de los desafíos que presenta la biotecnología, es la búsqueda de alternativas al uso de los antibióticos mediante sustancias naturales que disminuyan las infecciones que se presentan en el tracto urogenital provocados por bacterias patógenas. Sin duda, la situación que se ha creado entre los antibióticos y las bacterias debido a los problemas de resistencia entre ellos constituye una frontera a solucionar (77). Esto demuestra que la búsqueda de compuestos a partir de microorganismos continúa siendo la principal fuente de nuevos antimicrobianos. Las bacterias patógenas más frecuentes en el tracto urogenital son *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* y *Klebsiella pneumoniae* (77).

Pocas investigaciones y grupos de investigadores se encuentran desarrollando estudios para prevenir las enfermedades del tracto génito-urinario, causado por las diversas infecciones vaginales, de transmisión sexual y el VIH. La mucosa vaginal constituye un hábitat adecuado para la colonización por lactobacilos que aprovechan el contenido en glucógeno y glucosa del exudado vaginal (78). Existen evidencias biológicas de que ciertas cepas probióticas ejercen efectos beneficiosos en la prevención de las infecciones vaginales. Algunas cepas de *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus reuteri* han mostrado resultados prometedores en la prevención y tratamiento de la vaginosis bacteriana, aunque se requieren más estudios (79,80).

## PROBIÓTICOS EN LA SALUD UROGENITAL

### Ecosistema urogenital

El tracto urogenital femenino sano es un ecosistema dinámico, ecológicamente estable y balanceado. Las condiciones normales y el equilibrio ecológico pueden ser modificados por cambios en su estructura y composición debido a la influencia de una serie de factores tanto del huésped como exógenos. Es caracterizado por una microbiota compleja, cuyo equilibrio sufre numerosas fluctuaciones debido a la interrelación entre la microbiota endógena y los productos metabólicos del huésped, estrógenos y el pH (78,81).

Los niveles de estrógeno juegan un papel importante en la

regulación de la microbiota vaginal ya que estimula la secreción de glucógeno (82,83). Muchos estudios confirman que las células de la vagina son ricas en glucógeno con algunas cepas de *Lactobacillus* capaces de fermentar directamente el glucógeno e incrementar la acidez de la vagina (82,83). Se realizó un estudio comparativo de la microbiota urogenital de mujeres en buenas condiciones de salud y de mujeres con infecciones urinarias o vaginales y demostraron claramente que los episodios infecciosos se asocian a una disminución importante, o hasta desaparición, de los lactobacilos endógenos (84); éstos representan, en la prevención de las infecciones urogenitales, un papel similar al que tienen en el intestino (84-86).

### Flora vaginal normal

Fue una de las primeras en ser reconocida en 1892 por Döderlein quien identificó la presencia o ausencia de bacilos Gram en la flora vaginal normal y nombró a este organismo "Bacillus Döderlein", actualmente conocido como *Lactobacillus acidophilus*. El glucógeno es utilizado por *Lactobacillus spp.*, siendo el ácido láctico el producto final de su metabolismo ocasionando un descenso importante del pH que inhibe muchas bacterias (78, 81,82). El ambiente ácido de la vagina con pH entre 4 y 5 es un mecanismo de defensa contra la colonización de patógenos, lo cual contribuye al restablecimiento de la microbiota vaginal y la prevención de infecciones urogenitales.

### Beneficios de los probióticos en el área vaginal

Evidencias científicas, demuestran la efectividad de la administración de probióticos particularmente como bioterapéuticos para prevenir infecciones y restaurar el balance ecológico microbiano afectado o desequilibrado (81-84). Las investigaciones realizadas en el mundo, ayudan a resolver los siguientes problemas: favorecen la restauración de la microbiota vaginal y/o prevención del desarrollo de infecciones del tracto genital femenino, incrementan la calidad de vida de la mujer favoreciendo su salud reproductiva, acortan el tratamiento farmacológico contra infecciones vaginales y disminuyen patologías obstétricas y ginecológicas de importante impacto social y económico (81).

### Lactobacilos en la vagina

Los grupos de microorganismos predominantes en el área de la vagina pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* y *Bifidobacterium* (78,81). *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus fermentum* son las especies de lactobacilos más prevalentes en la vagina (82).

Las bacterias lácticas, específicamente los lactobacilos constituyen la flora endógena y habitual siendo los más frecuentes y predominantes en la vagina en concentraciones de  $10^7 - 10^8$  UFC/g lo cual representa el 50 al 90% de la microbiota. *Lactobacillus acidophilus* es la bacteria dominante en un ecosistema vaginal saludable (82,84), ellas disminuyen el pH vaginal mediante la producción de productos ácidos, haciendo la vagina inhabitable a algunas especies bacterianas (78) y mantienen la flora vaginal a pH entre 3,8 y 4,2 (77). Se



reportó que las cepas de lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) actúan como protectores contra el desarrollo de vaginosis bacteriana, mientras que esto no ocurrió con los no productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (85).

### Infecciones del Tracto Vaginal

Las enfermedades que se manifiestan en esta área son: vaginosis bacteriana, candidiasis vaginal, cervicitis de transmisión sexual e infecciones urinarias; de éstas, la vaginosis bacteriana es la más común, seguida por la candidiasis y la trichomoniasis (78,79).

### Mecanismos implicados en la protección contra infecciones urogenitales

Se ha discutido cuáles serían las condiciones de los microorganismos para ser utilizados en condiciones patológicas del tracto urogenital. Se agrupa un número de mecanismos por los cuales actúan estas preparaciones probióticas ejercen efectos positivos para la salud humana y con validez para realizar criterios de selección y ensayos *in vitro* con determinados organismos y cuyos mecanismos son (Figura 1):

Presencia de microorganismos normales del área que actúan como barrera y ejercen resistencia a la colonización patógena, donde también es importante la congregación: Poco se conoce acerca de los mecanismos por los cuales los lactobacilos de la vagina de mujeres jóvenes saludables se adhieren a las células del epitelio vaginal; sin embargo, la variedad de estructuras superficiales en estas bacterias implica que puede existir un espectro de los mecanismos de adherencia. Además, la agregación por sí misma puede aumentar substancialmente la colonización potencial de lactobacilos en el medio ambiente, con tiempos de residencia cortos. La adhesión puede ser detectada por reacciones de hemaglutinación (81).

Producción de sustancias antagonicas y antimicrobianas tales como ácidos orgánicos (ácido láctico, acético, fórmico): Estos ácidos orgánicos disminuyen el pH del medio y su principal mecanismo inhibitorio es la fracción no disociada de los mismos y el bajo pH del área, pues se ha considerado este mecanismo primario como el papel protector contra infecciones vaginales y de dominancia ecológica. Estos generan un pH

ácido en la vagina y son producidos por los lactobacilos, lo cual permite que este género resista la acidez y ocupen su predominancia en la microbiota (81).

Producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y metabolitos tóxicos del oxígeno: Algunos lactobacilos producen metabolitos secundarios como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y especies citotóxicas del oxígeno como: ión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidrógeno, iones hidroxilos (OH) o amonio. Este mecanismo influye en la colonización de los lactobacilos para inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos; se ha demostrado *in vitro* que los lactobacilos productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inhiben y eliminan a la *G. vaginalis* y *P. bivio* (82). Otros estudios *in vitro* describieron la inhibición de ciertos grupos de bacterias y VIH por lactobacilos productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, efecto que disminuye o se elimina por la adición de catalasa, poniendo en evidencia la acción del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (85).

Producción de bacteriocinas, sustancias similares a éstas y antibióticos: Las bacteriocinas son sustancias de origen proteico que poseen una marcada actividad antimicrobiana contra un determinado grupo de microorganismos. Se acepta una hipótesis sugiriendo que la acción letal tiene lugar en dos fases: la bacteriocina se absorbe a receptores específicos en la envoltura celular y posteriormente tienen lugar una serie de lesiones bioquímicas letales en la membrana (81).

Producción de sustancias biosurfactantes: Los lactobacilos han mostrado capacidad de producir sustancias adhesivas antipatógenas; es una mezcla cruda la cual es nombrada biosurfactante, cuyo efecto inhibitorio puede extenderse a un amplio rango de patógenos virulentos. Se presume que estos biosurfactantes proteínicos principalmente son producidos *in situ*, quizás ayudados por el bajo pH. A través de los lactobacilos se pueden llevar a cabo estos mecanismos de acción de gran importancia para el buen funcionamiento de la flora vaginal y su ecosistema (81).

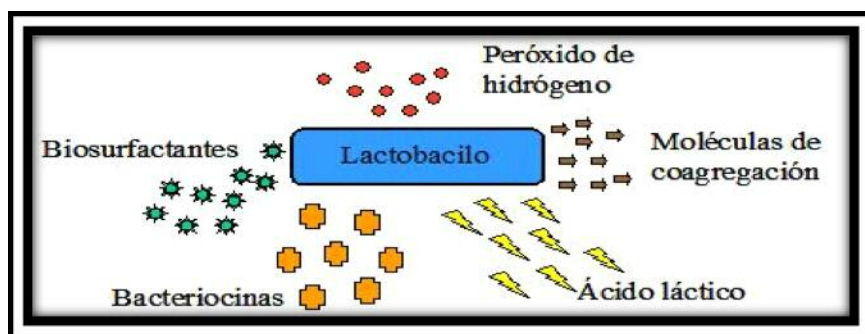
### Factores que influyen en la producción de peróxido de hidrógeno

El estudio de selección de cepas de lactobacilos productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> conlleva a emplear métodos de detección y cuantificación selectivos y a determinar la influencia de diferentes factores (85):

-Factores nutricionales: El nutriente esencial presente en el área de la vagina es el glucógeno, el cual constituye el principal hidrato de carbono; la glucosa está presente en el fluido vaginal.

-Factores hormonales: se plantea que los niveles de estrógeno influyen en el contenido de glucógeno en la pared vaginal *in vivo*, jugando un papel importante en la regulación de la microbiota vaginal.

-Factores físico-químicos: a) pH vaginal: en condiciones saludables entre



**Figura 1. La capacidad de adhesión de los lactobacilos y la producción de sustancias como ácidos (especialmente ácido láctico), biosurfactantes, bacteriocinas y peróxido de hidrógeno que son tóxicas para los patógenos, podrían prevenir la aparición de infecciones urogenitales y acelerar la recuperación tras una infección (Reid, 2001) (86)**



3,8 y 4,5; b) Producción de ácido láctico: Crea un medio ambiente ácido que ayuda a la microbiota con mecanismos que permiten la colonización de los lactobacilos y no de los microorganismos patógenos.

### INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU)

La utilidad de los probióticos en la prevención de la infección urinaria se debe a que la inmensa mayoría de estas ellas son producidas por bacterias que viven en el intestino grueso, especialmente *Escherichia coli*, las cuales contaminan la región perianal. A partir de aquí pueden acceder a la uretra y desde allí a la vejiga urinaria. La distancia entre los orificios anal y uretral es grande para una bacteria, por esta razón si tiene una estación intermedia como la vagina en la que se pueda asentar, aumentarán sus posibilidades de acceder posteriormente a la uretra. Los organismos intestinales son muy sensibles a la acidez vaginal, lo que impedirá su establecimiento si la vagina está colonizada por lactobacilos. Este razonamiento explica, por otra parte, la importancia de la recomendación materna de limpiar la zona perineal desde adelante hacia atrás, para evitar arrastrar bacterias desde la región perianal a la uretral (83-85). Existen estudios en los que se administraron en forma conjunta *L. rhamnosus* GR1 y *L. reuteri* B-54 o *L. reuteri* RC-14. La primera de estas cepas se eligió por su capacidad de inhibir el desarrollo de algunas bacterias gram negativas y por su resistencia a los espermicidas, mientras que las dos restantes son productoras de peróxido de hidrógeno (84-86); parece además, que GR1 podría inhibir la respuesta inflamatoria de la mucosa y que RC14 estimularía la secreción de mucina, lo que podría actuar como una barrera frente al establecimiento de patógenos sobre el epitelio. A pesar que el mecanismo por el cual el Lactobacilo podría proteger contra las ITUs no ha sido aclarado todavía, hay muchos mecanismos potenciales por los cuales estos microorganismos podrían actuar (86-91): a) Contribuyendo al mantenimiento de un ambiente ácido en la vagina, el cual reduce la colonización de *E. coli*; b) Interfiriendo en la adherencia de los uropatógenos, tales como *E. coli*; c) La producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, el cual interacciona con la peroxidasa-hiadilasa en la vagina para destruir a la *E. coli*, o quizás por la producción de otros componentes antimicrobiales todavía no definidos; d) Los lactobacilos son inmuno-moduladores y aumentan la producción de IgA secretora vesical (92-94).

La importancia de los probióticos en la ITU radica en su capacidad profiláctica, toda vez que numerosos estudios avalan los diferentes mecanismos de acción, efectividad y alcance, cuando son indicados vía oral o vaginal en los diferentes grupos etarios (88-92). El hecho de que el recto actúe como un reservorio para los lactobacilos vaginales sugiere que la ingestión de cepas probióticas podría ser una ruta de administración alternativa a la vaginal (93-96). Basándose en este principio, se observó que la ingestión continuada de dosis elevadas de *L. rhamnosus* GR1 y de *L. reuteri* RC14 resultaba

en su aislamiento de la vagina a partir de una semana de tratamiento. Se realizó un estudio en mujeres asintomáticas revelando que aquellas que habían ingerido las cepas probióticas presentaban un aumento significativo del grado de colonización por lactobacilos, este incremento se acompañaba de la reducción de la colonización por *Candida* y uropatógenos. (93,94) Estos datos son esperanzadores, pero requieren de una evaluación de la capacidad de las cepas probióticas administradas oralmente para establecer si éstas por si solas, son capaces de revertir la sintomatología asociada a la infección genitourinaria (87-89).

Se han descubierto 5 cepas de lactobacilos capaces de producir biosurfactantes que le confieren acción probiótica contra uropatógenos. El *Lactobacillus acidophilus* RC-14 manifestó una variedad de proteínas con masas moleculares desde 14,4 hasta 140 kDa (89). La actividad biosurfactante es resistente a tripsina y pepsina, sensible a  $\alpha$ -amilasa y lisozima y resistente a 75°C.

Un número de estudios clínicos con lactobacilos mostraron la prevención de recurrencias de infecciones del tracto urogenital. En pacientes con estos síntomas se realizó la inserción intravaginal y la implantación perineal de la cepa de lactobacilo GR1 semanalmente, se obtuvo un período libre de infección entre 4 semanas y 6 meses (86-94). Otro estudio aplicado a 55 mujeres con las cepas *Lactobacillus* GR-1 y B-54, redujo la principal incidencia de UTI en 79% En este estudio demostraron que la administración de lactobacilo como supositorio vaginal después del tratamiento con agentes antimicrobiales disminuyó la velocidad de recurrencia a 21%, comparado con el 47% en el grupo control. (89-93). Se ha reportado que la administración oral de *L. rhamnosus* GR-1 y *L. fermentum* RC-14 diariamente mejoró la flora vaginal, lo cual disminuyó el conteo de levaduras y coliformes (90). Durante la ingestión oral, estos microorganismos pasan a través del intestino y ascienden desde el recto hasta la vagina donde colonizan (88,91). En sentido general, varias especies de probióticos han demostrado eficacia clínica en el tratamiento de infecciones urogenitales, lactobacilos, que tienen la capacidad de adherirse y colonizar el tracto urogenital previniendo e impidiendo el crecimiento de gérmenes que causan enfermedades. En relación a prevenir ITUs, su utilidad ha sido especialmente documentada en mujeres adolescentes y con ciertas cepas de *Lactobacillus*. (97). En el caso de niños, algunos ensayos terapéuticos han tenido resultados favorables en relación disminuir las recurrencias de ITUs, pero no logran tener una utilidad concluyente. En un futuro, el beneficio de los probióticos puede relacionarse con el uso de agentes microbiológicos específicos que puedan eliminar a los uropatógenos de alta virulencia de su reservorio en el tracto gastrointestinal (95-97).

### CONCLUSIONES

Algunos probióticos tienen un potencial papel preventivo

en el eczema o del eczema asociado con IgE, aún cuando los resultados no son concluyentes. La continuidad del tratamiento prenatal en el periodo de la lactancia es muy importante, aunque la administración postnatal sola no parece arrojar beneficios significativos. La administración a madres que amamantan parece ser positiva. Se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima, las cepas a utilizar y las poblaciones de pacientes que se verían más beneficiadas con el uso de probióticos en la prevención de las alergias.

Se ha evidenciado que un aporte de probióticos adecuado a las necesidades de cada individuo, es capaz de mejorar el equilibrio del eje cerebro-microbiota-intestino.

La modulación de la microbiota intestinal desde el periodo perinatal con probióticos podría modificar el patrón de crecimiento en talla y peso del niño para prevenir una excesiva ganancia ponderal durante los primeros años de vida.

En el futuro próximo, el reto será traducir los resultados obtenidos en estudios experimentales en herramientas y estrategias capaces de mejorar enfermedades crónicas como la obesidad y la diabetes tipo 2. Para cumplir con este objetivo es preciso considerar si la modulación de la composición de la microbiota intestinal es una estrategia útil para tratar a pacientes con estas enfermedades, y conocer o establecer las características de la microbiota intestinal 'ideal'. Además, habría que tomar en cuenta si este conjunto de características pudiera ser transformado mediante intervenciones nutricionales o farmacológicas que pudieran contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes obesos y diabéticos.

La microbiota autóctona ayuda a preservar a la vagina de patologías infecciosas. Los probióticos son efectivos como coadyuvantes en el tratamiento de las infecciones vaginales más frecuentes. Los probióticos mejoran las tasas de curación de las enfermedades vaginales, disminuyen las recurrencias de la vaginosis bacteriana, disminuyen las recurrencias de las infecciones del tracto urinario y mejoran las tasas de curación de la vulvovaginitis candidiásica

LA LECHE MATERNA ES EL MEJOR PROBIÓTICO NATURAL.

## REFERENCIAS

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2005;13: 260-270
2. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neur* 2012; 13: 701-712
3. Fink LN, Zeuthen LH, Christensen HR, Morandi B, Frøkiaer H, Ferlazzo G. Distinct gut derived lactic acid bacteria elicit divergent dendritic cell-mediated NK cell responses. *Int Immunol* 2007; 12:1319-1327.
4. Nova E, Warnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr* 2007; 97 (Suppl. 1): S90-S95.
5. Chiba Y, Shida K, Nagata S, Wada M, Bian L, Wang C, et al. Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic *Lactobacillus casei*. *Immunology* 2010; 3:352-362.
6. Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 1:454-459.
7. Yan F, Polk DB. Commensal bacteria in the gut: learning who our friends are. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 6: 565-571.
8. Mitsuoka T. Intestinal Flora and Aging. *Nutr Rev* 1992; 50 (12); 438-446.
9. Hao QK, Lu ZC, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database* 2011; 9:CD006895.
10. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolterslofer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007; 4: 645-648
11. Romeo J, Nova E, Warnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz Ligia LE, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and symbiotics in different life-stages. *Nutr Hosp* 2010; 25:341-349.
12. Tang ML. Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009; 64: 219-257
13. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(5):508-516.
14. Van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, Weersink EJ, Van der Zee JS. Symbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics. *Allergy* 2011; 5: 39-47.
15. Morisset M, Aubert-Jacquín C, Soulaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(2):175-183.
16. Kopp MV, Salfeld P. Probiotics and prevention of allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 3:298-303.
17. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 4:788-794.
18. Lodinová-Zádníková R, Prokesová L, Kocourková I, Hrdý J, Zizka J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153 (2):201-206.
19. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(8):1342-1348.
20. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M. Cytokines evaluation in nasal lavage of allergic children after *Bacillus clausii* administration: a pilot study. *Ped Allergy Immunol* 2004;15: 148-151.
21. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I. *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy* 2005a; 60:702-703.
22. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I. *Bacillus clausii* exerts immunomodulatory activity in allergic subjects: a pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005b; 37:129-133.
23. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo controlled trial. *Allergy* 2005; 60:494-500.
24. Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Inmunidad y probióticos. *Rev Chilena Nutr* 2012; 39: 20-27
25. Ismail IH, Licciardi PV, Tang ML. Probiotic Effects in Allergic Disease. *J Pediatr Child Health* 2013; 49 (9):709-715.

26. Aziz Q. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4–15
27. Rhee, S.H. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306–314
28. O'Mahony S.M. Maternal separation as a model of brain–gut axis dysfunction. *Psychopharmacol* 2011; 214: 71–88
29. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94
30. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 735–742
31. Foster J A. Gut feelings: bacteria and the brain. *Cerebrum* 2013; 8: 9–10
32. Moloney, R.D. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome* 2014; 25: 49–74
33. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex – developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163: 195–205
34. Herrup K, Sunter K. Numerical matching during cerebellar development: quantitative analysis of granule cell death in staggerer mouse chimeras. *J. Neurosci* 1987; 7: 829–836.
35. Glantz LA. Synaptophysin and postsynaptic density protein 95 in the human prefrontal cortex from mid-gestation into early adulthood. *Neuroscience* 2007; 149: 582–591
36. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997; 387: 167–178
37. Petanjek, Z. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108, 13281–13286
38. Ben-Ari Y. Neuropaediatric and neuroarchaeology: understanding development to correct brain disorders. *Acta Paediatr* 2013; 102: 331–334
39. Rapoport J. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatr* 2012; 17: 1228–1238
40. Thompson BL, Levitt, P, Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: effects on brain development and implications for policy and education. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:303–312
41. Workman AD, Charvet CJ, Clancy B, Darlington RB, Finlay BL. Modeling transformations of neurodevelopmental sequences across mammalian species. *J Neurosci* 2013; 33:7368–7383
42. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631
43. Hsiao EY. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155:1451–1463.
44. Rager G. Systems-matching by degeneration II. Interpretation of the generation of retinal ganglion cells in the chicken by mathematical model. *Exp Brain Res* 1978; 33: 79–90.
45. Khoshdel A, Verdu EF, Kunze W, Mclean P, Bergonzelli G, Huizinga JD. *Bifidobacterium longum* NCC3001 inhibits AH neuron excitability. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e478–e484
46. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with autism spectrum disorder. *Arch Dis Child* 2015; 100: 505–506
47. Macfabe D. Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Glob Adv Health Med* 2013; 2:52–66
48. Sanz Y. Probiotics in the defence and metabolic balance of the organism, Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 434–441
49. Farias MM, Cuevas AM, Rodriguez F. Set-point theory and obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9:85–89.
50. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett* 2007; 112: 61–67.
51. Xu J, Mahowald MA, Ley RE. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PloS Biol* 2007; 19: e156
52. Gill SR, Pop M, Deboy RT. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312:1355–1359.
53. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031.
54. Santacruz A, Marcos A, Warnberg J. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity* 2007; 17: 1906–1915.
55. Kalliomaki M, Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation?. *Neonatology* 2007; 92:64–66.
56. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:534–538.
57. Onís M de, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes* 2010; 5(6):458–460.
58. Farias M. Microbiota Intestinal: Rol en Obesidad. *Rev Chilena Nutr* 2011; 38 (2): 228–233.
59. Macías de Tomei C. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: Qué hay de nuevo?. *An Venez Nutr* 2014b; 27 (1): 96–100
60. Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes* 2010; 34, 1531–1537
61. Macías-Tomei C, Herrera Hernández M, Mariño M, Useche D. Crecimiento, nutrición temprana en el niño y riesgo de obesidad. *Arch Venez Puer Pediatr* 2014a; 77 (3): 144–153
62. Ley R, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone C, Knight R, Gordon J. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102:11070–11075.
63. Amarasekera Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab* 2012b; 16:559–564.
64. Kalliomaki M, Bode L. Recent advances on structure, metabolism, and function of human milk oligosaccharides. *J Nutr* 2006b; 136:2127–2130.
65. Madsen AL, Schack-Nielsen L, Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. Determinants of blood glucose and insulin in healthy 9-month-old term Danish infants; the SKOT cohort. *Diabet Med* 2010; 27:1350–1357.
66. Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1405–1415.
67. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Op Ped* 2009; 21 (6): 794–800
68. Bäckhed F, Ding H, Wang T. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:15718–15723.
69. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y el niño pequeño. Ginebra 2002. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/publications>

- /gs\_infant\_feeding\_text\_spa.pdf. [Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2013].
70. Amarasekera Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-1031.
  71. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007a; 56:1761-1772
  72. Amarasekera M, Prescott SL, Palmer. DJ. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31: 175-182
  73. Amarasekera M, Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Ann Rev Nutr* 2007b; 27:363-388
  74. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383
  75. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol* 2008; 49:821-830.
  76. Bibiloni R, Membrez M, Chou CJ. Microbiota intestinal, obesidad y diabetes. *Ann Nestlé* 2009; 67:39-48. DOI: 10.1159/000225915
  77. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enf Inf Microbiol Clin* 2008; 26: 160-167.
  78. Redondo-López V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis.* 1990; 12:856-872.
  79. Köhler G, Assefa S, Reid G. Probiotic Interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the Opportunistic Fungal Pathogen *Candida albicans*. *Infect Dis Obstetr Gynecol* 2012; 2012: 636474. doi: 10.1155/2012/636474. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3395238/>. [Fecha de consulta: 5 de mayo de 2015].
  80. Reid G, Charbonneau D, Erb J. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 131-134.
  81. Pérez-Leonard H. *Lactobacillus* Probióticos: Sustancias Naturales Bioactivas para la Prevención de Infecciones Urogenitales. *Biotechnol* 2007; 10 (1): 6-11
  82. Ojeda MD. Patología infecciosa vaginal. Candidiasis y vaginosis bacteriana. Tratamientos habituales. Recidivas y recurrencias. En: D.A. Beltrán Vaquero, J.A. Guerra Guirao (editores). *Consenso en probióticos vaginales*. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Editorial EDIMSA. Madrid 2012, pp. 978-984
  83. Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun* 1998; 66:1985-1989.
  84. Juárez Tomás MS, Ocaña VS, Wiese B, Nader-Macias ME. Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2003; 52:1117-1124.
  85. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (Suppl. 4): S273-281.
  86. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am J Clin Nutr* 2001a; 73: 437S-439S.
  87. Reid G, Bruce AW, Fraser N. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001b; 30:49-52.
  88. Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2005; 192:394-398.
  89. Velraeds MC, van der Mei HC, Reid G & Busscher HJ. Inhibition of initial adhesion of uropathogenic *Enterococcus faecalis* by biosurfactants from *Lactobacillus* isolates. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62:1958-1963.
  90. Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol* 2006; 24:28-32.
  91. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. *Lactobacillus* by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl.1): 3-8.
  92. Vizcaino R, Barreto Y, Bosque M, Colina M, Vancampenhoud M. Manejo ambulatorio de infección urinaria. *Arch Venez Puer Pediatr* 2011; 74 (1): 29-33
  93. Álvarez-Olmos MI, Barousse MM, Rajan L, Van Der Pol BJ, Fortenberry D, Orr D, et al. Vaginal lactobacilli in adolescents: presence and relationship to local and systemic immunity, and to bacterial vaginosis. *Sex Trans Dis* 2004; 31:393-400.
  94. Burton JP, Cadieux PA, Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69:97-101.
  95. Jiménez PA, Jiménez A. El uso de probióticos como alternativa en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres. *Rev Med Chile* 2013; 141(6): 809-810
  96. Juárez MS, Ocaña V, Wiese B, Nader ME (2003) Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2003; 52:1117-1124.
  97. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (10): 1212-1217.