

Artículo de revisión

Microorganismos probióticos y la modulación inmunológica

Jorge Arturo Aviña Fierro*
Jimena Angel Ortega**
Juan Pablo Ramírez Contreras**

RESUMEN

El concepto de inmunobióticos comprende los efectos moduladores inmunológicos que pueden ejercer algunas cepas de microorganismos intestinales mediante acciones protectoras hacia sus huéspedes humanos, producen desde la facilitación de procesos digestivos hasta la intervención de las respuestas inflamatorias ante los retos inmunológicos de diversas enfermedades. Esta revisión permite conocer los avances en este terreno y el campo clínico de sus aplicaciones médicas actuales. *MÉDICAS UIS* 2006;19(2):105-12.

PALABRAS CLAVE: Alimentos Prebióticos. Microorganismos prebióticos. Modulación inmune.

INTRODUCCIÓN

Los microorganismos que componen la flora intestinal están integrados en un ecosistema que permite degradación de nutrientes, síntesis de vitaminas y de otras sustancias productos del metabolismo bacteriano que interactúan con el organismo. El término probiótico fue utilizado por Fuller en 1989 para indicar un suplemento alimenticio constituido por microorganismos vivos capaces de brindar un beneficio al huésped al mejorar el balance microbiológico. Están constituidos por cepas bacterianas de origen humano, con ausencia de toxicidad o patogenicidad, incapaces de transferir resistencia a los antibióticos, resistentes al tránsito gástrico, con posibilidades de colonización intestinal, vitales y capaces de conservarse. Sus mecanismos de acción pueden ser locales o sistémicos e incluyen prevención del crecimiento de bacterias patógenas, producción de sustancias antimicrobianas, estimulación funcional de la barrera de la mucosa y regulaciones inmunológicas.

AGENTES PROBIÓTICOS

El término “probiótico” debe aplicarse en forma reservada para aquellos microorganismos que han demostrado que al ingerirse producen cierto grado de función benéfica para el organismo, cumpliendo con los siguientes requisitos: provenir de un origen intestinal, pues deben constituir componentes normales de la microflora del intestino humano en condiciones de buena salud, proporcionar seguridad al emplearse en un sujeto sin causarle efectos colaterales, principalmente al utilizarse en pacientes debilitados o con cierto grado de supresión inmunológica; deben tener actividad y mantener su vitalidad en las condiciones ambientales que existen a nivel intestinal y ser resistentes a niveles bajos de pH, jugo gástrico, sales biliares y pancreáticas; además deben poseer la capacidad de sobrevivir por sí mismos al menos temporalmente dentro de la luz intestinal¹⁻³.

Los alimentos fermentados que contiene probióticos generalmente presentan un número suficientemente elevado de microorganismos vivos y activos, capaces de alcanzar el intestino y ejercer una acción de equilibrio sobre la microflora intestinal mediante una colonización directa, inhibiendo el crecimiento microbiano de flora patógena al competir por los nutrientes y mejorar la respuesta inmunológica del huésped⁴⁻⁸.

CARACTERÍSTICAS PROBIÓTICAS

Este tipo de microorganismos poseen dos clases de acciones: la acción probiótica que es el beneficio

* MD Pediatra Alergólogo. Investigador en inmunogenética. Unidad Médica de Alta Especialidad. Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara.

** MD Pediatra. Departamento de Pediatría. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara.

Correspondencia: Dr. Aviña Fierro, Alberto Cossio 1432, Huentitán El Alto, Guadalajara 44390, México. e-mail: avinafie@megared.net.mx

Artículo recibido el 30 de Noviembre de 2005 y aceptado para publicación el 10 de Mayo de 2006.

saludable ejercido funcionalmente por la interacción de alimentos fermentados, mediante la interacción de los microorganismos vivos como las bacterias o levaduras con el huésped, y el efecto biogénico que resulta indirectamente de la ingestión de metabolitos microbianos producidos durante el proceso de fermentación⁷. Deben ser microorganismos activos en la síntesis de sustancias de acción antimicrobiana como ácido láctico, peróxido de hidrógeno, bacterinas, entre otros, los cuales proporcionan una verdadera y efectiva actividad directa contra ciertos microbios. Estimulan la respuesta del sistema inmunológico intestinal (tejido linfoide asociado al intestino) y así se protege al huésped de las agresiones de numerosas partículas nocivas por parte de los gérmenes patógenos presentes en el intestino. Mejoran y estabilizan la función de la barrera intestinal, constituyendo una película orgánica protectora que controla la permeabilidad de la pared del intestino; algunas de estas bacterias han demostrado que pueden producir un incremento en el nivel de Inmunoglobulina A (IgA), aumentar la actividad de los macrófagos, incrementar el número de células asesinas Natural Killer (NK), de linfocitos T y aumentar las concentraciones de interferón e interleucinas⁸.

Las características probióticas suelen encontrarse en cepas aisladas de varias especies y no implícitamente en todos los miembros de una especie determinada, estos microorganismos tienen una forma fenotípica específica que debe determinarse por su perfil fermentativo hacia los carbohidratos, su actividad enzimática, su curva de crecimiento en condiciones estándar y por la producción de isómeros del ácido láctico. Esta caracterización fenotípica a nivel de la especie se logra por aplicación del método de hibridación de ácidos nucleicos, análisis de restricción de endonucleasa y análisis de restricción de ADN ribosómico amplificado. La tipificación biogénica de la cepa puede obtenerse por examen del perfil plasmídico, métodos de tipificación de ribonucleasas, amplificación polimórfica de ADN aleatoria mediante Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR) y también se pueden utilizar métodos de análisis de macrorestricción o consenso intergénico repetitivo entre enterobacterias^{9,10}.

Las actividades probióticas comprobadas son: hidrólisis de lactosa que mejora la digestión en los sujetos sensibles, acción de factor de colonización que permite obtener poblaciones más adecuadas de flora intestinal láctica; estimulación del sistema inmunitario con aumento de la capacidad de barrera protectora contra microorganismos patógenos reduciendo o eliminando diferentes tipos de microbios. También reducen o eliminan varias toxinas, mutágenos, carcinógenos y otras sustancias nocivas; producen modulación de los mecanismos de defensa de la inmunidad innata y

adaptativa; promueven la apoptosis; liberan numerosos nutrientes, antioxidantes, factores del crecimiento y factores de coagulación entre otros, necesarios para la salud¹¹⁻².

ELEMENTOS PREBIÓTICOS

La definición de “probióticos” fue realizada en 1995 para designar aquellos ingredientes alimentarios no digeribles que benefician al huésped por estimulación selectiva, favoreciendo el crecimiento y desarrollo de grupos de bacterias intestinales que promueven la fermentación a nivel del colon¹³⁻¹⁶. Estos componentes de la alimentación tienen adicionadas moléculas fermentables que suelen ser carbohidratos con componente de fructosa y galactosa, los cuales no son catabolizados por las enzimas digestivas, pero sí por la flora anaeróbica del colon; producen ácidos grasos de cadena corta y butiratos que estimulan el crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifido* bacterias, mejorando las funciones metabólicas de la flora comensal, el funcionamiento de la barrera intestinal y previniendo el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal. Además, muestran cambios en la actividad de carcinógenos exógenos a través de la activación de la modulación metabólica y la detoxificación; la producción de ácidos grasos de cadena corta desde la fermentación de fibras produce cambios en la producción de mucina en la mucosa, incrementando la protección de la pared del intestino por lo cual pueden ser aplicados en pacientes con lesiones preneoplásicas o en casos de tumores de colon¹⁷⁻²¹.

La mayoría de los probióticos son polisacáridos que tienen una fuerte bioactividad, pueden llegar a reducir el número de cuadros infecciosos y restaurar la salud en pacientes enfermos que se encuentran en periodo postoperatorio. Tienen acción de estimulación selectiva del crecimiento y actividad de los componentes de la comunidad bacteriana o microbiota que vive en el intestino delgado, los cuales compiten por los nutrientes y bloquean los sitios de adhesión de los microorganismos patógenos, impidiendo la unión de las fimbrias con los receptores de oligosacáridos al simular estos sitios de recepción intestinal. Actualmente se agrega a las leches industrializadas fermentadas algunos fructanos tipo inulina, oligosacáridos no digeribles como la oligofructosa, oligosacáridos de soya o rafinosa, que es un oligosacárido que se obtiene de las semillas de lupina (*Lupinus albus var. Multolupa*); en las fórmulas lácteas infantiles se utiliza además galactooligosacáridos que permiten el desarrollo de una flora intestinal muy similar a la de los niños alimentados al seno materno, mejorando las características de las deposiciones y logrando disminuir el riesgo de desarrollo de alergias²²⁻²⁴.

Tabla 1. Principales microorganismos probióticos. Adaptado de Collins MD. Am J Clin Nutr. 1999; 69: 1052-7.

Lactobacilos	Bifidobacterias	Cocos Gram positivos
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Streptococcus salivaris therm</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Streptococcus salivaris therm</i>
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. brevis</i>	<i>Streptococcus diacetylactis</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>L. brevis</i>	<i>B. longum</i>	
<i>L. cellobiosus</i>	<i>B. thermophilum</i>	
<i>L. curvatus</i>		
<i>L. fermentum</i>		
<i>L. plantarum</i>		
<i>Saccharomyces boulardi</i>		

GRUPOS ALIMENTICIOS SIMBIÓTICOS

Los alimentos simbióticos comprenden la asociación de un microorganismo probiótico y componentes probióticos que les permite una óptima integración alimenticia y funcional. El término simbiótico se utiliza cuando un producto contiene elementos probióticos y prebióticos con sinergismo entre ambos, por ejemplo un producto conteniendo bifidobacterias y oligofruktosa que tienen un efecto saludable para el huésped que los ingiere²⁵⁻⁹. Los conjuntos simbióticos dan mejores resultados cuando contienen elementos funcionales de cadena larga comparados con los de cadena corta; son muy eficaces contra el cáncer de colon. Los almidones o féculas

Tabla 2. Microorganismos probióticos comercializados. (Inmunogenética, Centro Médico IMSS. Guadalajara. Investigación del Mercado Comercial en México).

Yogurt y bebidas lácteas	Fórmulas lácteas infantiles	Agentes terapéuticos lácteos
<i>Bifidobacterium bifidus esensis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Lactobacillus Johnsonii</i>	<i>Lactobacillus bifidus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	Bifidobacterium lactis.	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Lactobacillus shirota</i>		<i>Streptococcus lactis</i>
<i>Lactococcus lactis</i>		<i>Bifidobacterium longum</i>
<i>Streptococcus thermophilus</i>		
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>		
<i>Lactobacillus casei defensis</i>		
<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i>		
<i>Lactobacillus helveticus</i>		

resistentes son sustratos que en conjunto con bifidobacterias, tienen acción para evitar el cáncer colonorectal al actuar a favor de la apoptosis sobre carcinogénicos genotóxicos en el colon distal³⁰⁻³.

MICROORGANISMOS INMUNOBÍOTICOS

El término probiótico fue acuñado por la industria alimenticia para describir microorganismos beneficiosos para la salud, pero actualmente se utiliza el nombre de inmunobióticos para aquellos microorganismos probióticos con acción inmunológica favorable para el organismo huésped; se considera que este nombre es mejor al sugerir el total de acciones ejercidas sobre la inmunidad del huésped. Los microorganismos prebióticos tipo inmunobióticos incrementan la respuesta inmune humoral y promueven el mejor funcionamiento de la barrera intestinal, estimulando de manera no específica la resistencia del huésped ante gérmenes patógenos, mejoran la respuesta inmune ante diversos antígenos y disminuyen las reacciones de hipersensibilidad³⁴⁻⁶. Actúan produciendo un especial efecto sobre el sistema inmune del tejido linfóide asociado al intestino, mejoran la actividad de las células inmunes en las placas de Peyer, incrementan la producción de IL-10 y la acción de las células citotóxicas NK de acción contra las células tumorales; además incrementan la concentración de IgA secretora en íleon y ciego, estimulando la producción en el bazo de citocinas por los esplenocitos³⁷⁻⁹.

La actividad sobre la modulación inmunológica no específica les permite a los inmunobióticos incrementar la repuesta inmune del huésped y facilitar la eliminación de gérmenes patógenos en el intestino, liberando citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (FNT-a) e IL-6. Estimulan a los macrófagos, incrementan la fagocitosis con activación temprana de la respuesta inflamatoria previa a la producción de anticuerpos. Los efectos específicos de los probióticos sobre la respuesta inmune actúan sobre los antígenos potencialmente peligrosos, estimulan la respuesta de inmunoglobulina IgA contra toxinas y microorganismos virales y bacterianos e incrementan la respuesta de anticuerpos contra ovalbúmina⁴⁰⁻¹.

En el organismo los fagocitos liberan agentes tóxicos como intermediarios de oxígeno reactivo y enzimas líticas en varias reacciones inflamatorias, reclutando posteriormente células inmunológicas competentes que generan la respuesta inflamatoria; en pacientes no alérgicos la fagocitosis producirá una estimulación inmunológica, mientras que en los pacientes alérgicos dará una regulación a la baja de la respuesta inflamatoria. Bajo la acción de los inmunobióticos, se incrementa la respuesta inmune elevándose el número de células positivas

para IgA a nivel del intestino delgado, la cuenta de linfocitos T CD4+ en sangre periférica y la respuesta de proliferación linfocítica a la estimulación con mitógeno como lipopolisacáridos. Además, pueden ejercer su acción a través de la expresión del receptor Toll-like 2 en el cual tienen respuestas los componentes de las células microbianas, tales como péptidoglicanos, ácido lipoteicoico y otras lipoproteínas microbianas⁴⁰⁻¹.

Los inmunobióticos producen proteasas que pueden degradar la caseína de la leche de vaca y generar péptidos con efectos supresores de proliferación linfocitaria. En niños atópicos, con alergia a la leche de vaca, la acción de estas enzimas modula la producción de citocinas contra anticuerpos CD3 y disminuyen los valores de mononucleares en sangre periférica, pues pueden hidrolizar la caseína de la leche, incrementando la producción de IL-4⁴²⁻³.

UTILIZACIÓN CLÍNICA DE PROBIÓTICOS

APLICACIONES GASTROINTESTINALES

Los probióticos tienen acción comprobada en el manejo de la enfermedad diarreica, los mejores resultados se obtienen utilizándolos en forma temprana en las etapas iniciales de la patología; mejoran la consistencia y calidad de las evacuaciones, ayudan a combatir la deshidratación y acortan el tiempo de enfermedad. Pueden unirse a las enterotoxinas patógenas evitando su acción, muestran neutralización de más del 90% de las toxinas a través de la producción de lipopolisacáridos quiméricos capaces de unirse a las formas termolábiles. Las cepas probióticas adherentes impiden la colonización intestinal por gérmenes patógenos evitando la sobrecolonización y la diarrea posinfecciosa⁴⁴⁻⁷.

Su acción antidiarreica permite utilizarlos para lograr una reducción del tiempo necesario para la recuperación del enfermo ya que producen una inhibición de las bacterias patógenas intestinales y pueden usarse como coadyuvantes en el tratamiento de diarrea aguda y crónica. Producen además muy buenos resultados en la infección intestinal por rotavirus, dando una pronta mejoría y evitando complicaciones y hospitalización. Su efecto contra la diarrea es inherente a su presencia a nivel intestinal y a la elaboración de sustancias antibacterianas tipo bactericidas, teniendo gran utilidad en la diarrea del viajero, tan frecuente en la actualidad al haberse incrementado el número de personas que viajan a regiones diferentes a su entorno habitual⁴⁸⁻⁵⁴.

Su uso en pacientes con inadecuada digestión de la lactosa permite la posibilidad de ingerir leche sin que se produzcan efectos negativos importantes; incluso en pacientes que son intolerantes a la lactosa son eficaces como vehículos ya que les permiten ingerir productos

lácteos sin que les produzcan enfermedad. El mecanismo básico para la tolerancia del residuo láctico se ha esclarecido por una serie de estudios con resultados alentadores, encontrándose que un factor importante es el tiempo de duración del tránsito intestinal; los productos fermentados alargan este tiempo respecto a la leche de vaca. También tienen una actividad sobre la β -galactosa intestinal con niveles bajos en los individuos con intolerancia, incrementando la duración por tránsito intestinal lento, lo que permite la posibilidad de hidrólisis de la lactosa por parte de las bacterias β -galactosidas mediante la acción de las enzimas contenidas en los fermentos lácteos⁵⁶⁻⁸.

El uso de probióticos es óptimo en los casos de sobrecrecimiento bacteriano intestinal secundario al uso de antibióticos de amplio espectro y en la diarrea crónica que se presenta en condiciones que frecuentemente acompañan a enfermedades como infecciones intestinales, enfermedades inflamatoria del intestino, colitis y diverticulitis, o en los casos de asas ciegas creadas quirúrgicamente, con constricción y obstrucción parciales del intestino, incluyendo los casos de colitis ulcerativa y pouchitis (inflamación de la bolsa quirúrgica funcional realizada en cirugía colónica), complicación común y a largo plazo de las anastomosis de bolsa ileal con el ano, enfermedades relacionadas con niveles muy elevados de citocinas proinflamatorias y de quimocinas: IL-1 β , IL-6, citocinas estimuladoras de linfocitos Th1 tales como IFN- γ , FNT- α , IL-12; citocinas reguladoras como IL-10, factor β de crecimiento transformante. En estos casos los probióticos producirán una disminución de expresión de niveles de ARN mensajero de IL-1 β e IL-8, IFN α , y baja en la cuenta de polimorfonucleares con inhibición de la activación de células T, mejorando el problema de fondo que es una alteración de la microecología el cual puede mejorarse con lactobacilos y bifidobacterias, obteniéndose una disminución de la sintomatología, disminuyendo el contenido de moco en las heces, el número de evacuaciones y los cólicos⁵⁹⁻⁶².

Hay resultados médicos muy favorables de su uso en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, donde muestran una acción de competencia con receptores específicos, produciendo un efecto antiinflamatorio y ejerciendo una actividad sobre la secreción de mucina con influencia de modulación inmunológica sobre el tejido linfoide asociado al intestino. Se ha comprobado su eficacia clínica en enfermos con síndrome de intestino irritable, dispepsia no ulcerativa y en cáncer de colon, pues permite mejorar la calidad de vida del paciente que ha recibido terapia antibiótica prolongada o ha utilizado tratamientos combinados de metronidazol y vancomicina, permitiéndole una disminución de las recurrencias de infección asociada a *Clostridium difficile*. Existe

una disminución en la secreción de citocinas proinflamatorias, IFN α , FNT- α e IL-12, produciendo interferencia con la adherencia bacteriana al epitelio. A nivel molecular existe un efecto antiinflamatorio asociado con la inhibición del Factor de necrosis kappa B (NF-kappa B)⁶³⁻⁵.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS

El uso de probióticos promueve la función de la barrera intestinal deshaciendo y previniendo las alteraciones desfavorables en la microecología intestinal en los individuos alérgicos, realizando una regulación a la baja de las reacciones de hipersensibilidad, reduciendo las cantidades intestinales de bacterias, metabolitos tóxicos, la producción de ácido dextroláctico y etanol por la producción de ácido levuláctico no tóxico, desde la fermentación de la glucosa.⁶⁶

Normalmente, el transporte de alérgenos a través del epitelio intestinal hacia la sangre es limitado, pero en los casos de la alergia a alimentos y el eczema atópico implica un incremento en el escape intercelular a nivel de la pared intestinal, causado por pequeños cambios en la morfología celular con efecto histopatológico de alteración del citoesqueleto y reducción de la turgencia. Estos eventos pueden ser debidos a la reducción en la producción de la energía metabólica intracelular en células epiteliales por un incremento en la concentración de metabolitos tóxicos bacterianos. Los probióticos evitan el incremento de la permeabilidad intestinal en los niños atópicos y con alergia alimentaria, previniendo el desarrollo de la constitución atópica y promoviendo la tolerancia de la mucosa que es en parte mediada por las linfocitos Th2 reguladores; además las células dendríticas adquieren diferentes señales de instrucción de las células T y conducen a una diferenciación de las células Th no inducidas hacia Th1, Th2, con un efecto regulador sobre las células T. El *Bacillus clausii* ha demostrado actividad adulatora inmunológica en sujetos alérgicos con polarización Th2, siendo útil en pacientes atópicos y con rinitis alérgica; disminuyendo significativamente los niveles de IL-4 e IL-10, IFN α , TGF- β , cambiando el patrón de citocinas en estos sujetos alérgicos. En niños con dermatitis atópica, el uso de *Lactobacillus fermentum* disminuye las lesiones, su extensión y su severidad con resultados muy favorable para estos pacientes⁶⁷.

Los *Lactobacillus* pueden modificar la expresión de los genes implicados en la respuesta inmune, inflamación (TGF- β y otros factores de la familia FNT, citocinas, óxido nítrico, sintetasa oxido-1, defensina α -1), apoptosis, crecimiento celular y diferenciación celular (ciclina, caspasas, oncogenes), señales intercelulares (ICAM, integrinas), adhesión celular (caderinas), señales de transcripción y transducción, existiendo una respuesta

genética compleja de la mucosa intestinal, reflejada por una regulación a la alta y a la baja de algunos genes implicados en estas vías celulares específicas, con lo que logra disminuir la reacción inflamatoria de la mucosa, la hiperplasia de las células epiteliales, la apoptosis en colon; permitiendo una estimulación de la producción de INF α en los esplenocitos⁶⁸⁻⁷⁰.

OTRAS INDICACIONES MÉDICAS

Las acciones protectoras a nivel intestinal suelen ser el primer sitio de contacto con bacterias del exterior, pero los beneficios de los probióticos no suelen limitarse al tracto gastrointestinal y respiratorio, también han mostrado comprobada acción protectora a nivel urinario y genital, con efectos positivos sobre las células epiteliales y del sistema inmunológico tópico urogenital. *Lactobacillus murinus* puede crecer en la orina y tiene actividad antimicrobiana, pudiendo adherirse a las células uroepiteliales, actuando contra los microorganismos que producen infección en el tracto urinario, bloquean las toxinas peptídicas de las cianobacterias y ayudan a su depuración por lo cual su acción benéfica es útil para combatir las infecciones urinarias femeninas y otras patologías ginecológicas⁷¹⁻³.

El *Lactobacillus plantarum* inhibe la actividad patogénica de *Pseudomonas aeruginosa*, por inhibición de lactonas, elastasas y otros factores virulentos, incrementa la reparación de los tejidos quemados, elevando la fagocitosis contra *Pseudomonas aeruginosa* y permitiendo al paciente quemado tener una mejor capacidad de reparación de sus tejidos lesionados. *Lactobacillus rhamnosus* tiene acción inhibitoria contra el estreptococo del grupo B, por lo cual su administración vía oral en recién nacidos puede evitar el desarrollo de infecciones por este tipo de microorganismos en este grupo de pacientes. La mayoría de los probióticos tienen una fuerte bioactividad que pueden llegar a reducir el número de cuadros infecciosos, restaurar la salud en pacientes enfermos y en los que se encuentran en periodo postoperatorio^{74, 75}.

Recientemente, se ha iniciado el uso coadyuvante de probióticos en pacientes con artritis reumatoide pues generalmente tienen una estrecha relación de su enfermedad con importantes problemas gastrointestinales. Por otra parte los enfermos con fibrosis quística que reciben la administración de estos microorganismos, reducen cuadros de afección respiratoria asociados a su patología de fondo. Los probióticos reducen los niveles séricos de exotoxinas y endotoxinas, su aplicación en pacientes con cirrosis hepática permite la disminución de manifestaciones sépticas y de sangrados intestinales. Al disminuir los niveles de metabolitos riesgosos como amonio y enzimas procancerígenas en el colon,

previenen el desarrollo del cáncer de colon en pacientes con alto riesgo de esta malignidad. Son útiles en la manipulación de la flora intestinal, lo que actualmente se considera como un método de tratamiento en los pacientes con patología hepática crónica como los pacientes con hígado graso no alcohólico y cirrosis hepática. También han demostrado que pueden ayudar a bajar los niveles de colesterol y de los triglicéridos plasmáticos⁷⁶⁻⁷.

Las bacterias acidolácticas pueden producir diferentes componentes antimicrobianos tales como ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbono, diacetil, sustancias de bajo peso molecular, bacteriocinas e inhibidores de la adhesión que afectan la microflora de la cavidad oral, interviniendo en la colonización microbiana de la boca y actuando como una película biológica protectora. Algunas bacterias intestinales como lactobacilos y bifidobacterias pueden tener efectos benéficos en la salud de la cavidad oral al inhibir a gérmenes cariogénicos como estreptococos y *Candida sp. Lactobacillus casei Shirota* y *Lactobacillus acidophilus*, así actúan como protectores contra la caries dental, controlando las acciones de *estreptococo mutan*⁷⁸⁻⁸⁰. Algunos probióticos como *Bacillus olifonitrophilus* han demostrado cierta actividad antitumoral, extendiendo la vida de pacientes con cáncer terminal y mejorando las condiciones del paciente al disminuir el crecimiento del cáncer. Por sus propiedades anticancerígenas se han utilizado en pacientes con neoplasias principalmente tumores del colon, disminuyendo la incidencia y el crecimiento de las metástasis. Finalmente las bacterias acidolácticas, formuladas dentro de los alimentos o administradas como suplementos dietéticos pueden jugar un papel importante en disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección de síndrome de inmunodeficiencia adquirida por virus de inmunodeficiencia humana^{81, 82}.

CONCLUSIONES

Los microorganismos probióticos pueden actuar por eliminación, competición por los nutrientes y estimulación de la respuesta inmunológica; exclusión competitiva de patógenos y estimulación genómica. Las propiedades biogénicas de los alimentos funcionalmente fermentados por estos microorganismos son: producir metabolitos bioactivos tales como vitaminas, péptidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos durante la fermentación; tener un amplio espectro para neutralizar crecimientos microbianos y la producción de componentes proteínicos, mediante antagonismo contra bacteriocinas, incrementando la expresión de ocludina, mantienen la unión epitelial intestinal funcional y disminuir el porcentaje de translocación bacteriana.

Los probióticos reducen o eliminan diferentes tipos de microorganismos patogénicos, reducen o eliminan varias toxinas, mutágenos, carcinógenos entre otros; producen modulación de los mecanismos de defensa de la inmunidad innata y adaptativa; promueven la apoptosis; a nivel local de mucosas liberan numerosos nutrientes, antioxidantes, factores del crecimiento y factores de coagulación entre otros necesarios para la recuperación de la salud en los pacientes. Los productos de su metabolismo final, tales como los ácidos excretados disminuyen el pH intestinal a niveles que impiden el crecimiento de patógenos, muchos lactobacilos y bifidobacterias excretan antibióticos naturales que tienen un espectro amplio de actividad además inhiben el crecimiento celular, la diferenciación modular y la reducción de las actividades metastásicas

Actualmente la población en general ha mostrado un importante incremento de padecimientos alérgicos como repercusión de las mejoras de condiciones de higiene, el auge de la vacunación, el uso de medicaciones antibióticas y el menor número de enfermedades microbianas.

El uso de probióticos puede determinar un cambio de regulación a la baja de las reacciones de hipersensibilidad y atopia. Las bifidobacterias tienen un impacto protector en recién nacidos, permitiendo una microflora balanceada y saludable, interviniendo en evitar diarreas y enfermedades alérgicas, reduciendo asimismo el riesgo de sensibilizaciones y atopias.

SUMMARY

Probiotic microorganisms and the immunological modulation.

A review about the immunobiotics that have effects over immunological modulation that it is a special property of some intestinal microorganisms by protective actions towards their human guests, making easy the digestive processes and taking an important role with the intervention in inflammatory responses of the immunological challenges of many diseases. This study of probiotics allows to know the advances at the clinical field and its applications at medical practice. MÉDICAS UIS 2006;19(2):105-12.

Key words: Probiotics foods, probiotic microorganisms, immune modulation.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics. Growth promoting factors produced by micro-organisms. Science 1965;147:747-8.
2. Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. Anim Nutr Health 1974;29:4-8.
3. Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol 1989;66:365-78.
4. Havenaar R, Huis In't Veld MJH. Probiotics: a general view. In: Lactic acid bacteria in health and disease. Vol 1. Elsevier Applied Science Publishers: Amsterdam 1992.
5. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995;125:1401-12.
6. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. J Nutr 2005;135:1294-8.
7. Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective. Br J Nutr. 2002; 88 Suppl 1:51-7.
8. Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF, Van Sinderen D. Fermented functional foods based on probiotics and their biogenic metabolites. Curr Opin Biotechnol. 2005;16:198-203.

9. Ouwehand A, Isolauri E, Salminen S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr.* 2002;41:32-7.
10. Cross ML. Immune-signalling by orally-delivered probiotic bacteria: effects on common mucosal immunoresponses and protection at distal mucosal sites. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:127-34.
11. Madden JA, Plummer SF, Tang J, Garaiova I, Plummer NT et al. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1091-7.
12. Gibson GR, Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr* 2002;88 Suppl 1:39-49.
13. Watzl B, Gırrbach S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr* 2005;93 Suppl 1:S49-55.
14. Guarner F. Inulin and oligofructose: impact on intestinal diseases and disorders. *Br J Nutr* 2005;93 Suppl 1:S61-5.
15. Sanz ML, Polemis N, Morales V, Corzo N, Drakoularakou A, Gibson GR, et al. In vitro investigation into the potential probiotic activity of honey oligosaccharides. *J Agric Food Chem.* 2005;53:2914-21.
16. Veereman-Wauters G. Application of prebiotics in infant foods. *Br J Nutr* 2005;93Suppl 1:S57-60.
17. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol* 2005;16:212-7.
18. Martinez-Villaluenga C, Frias J, Vidal-Valverde C, Gomez R. Raffinose family of oligosaccharides from lupin seeds as prebiotics: application in dairy products. *J Food Prot* 2005;68:1246-52.
19. Corkins MR. Prebiotics: do they really change infant intestinal immunity? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:384-5.
20. Gibson GR, McCartney AL, Rastall RA. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. *Br J Nutr* 2005;93 Suppl 1:S31-4.
21. Lim CC, Ferguson LR, Tannock GW. Dietary fibres as "prebiotics": Implications for colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49:609-19.
22. Taper HS, Roberfroid MB. Possible adjuvant cancer therapy by two prebiotics—inulin or oligofructose. *In Vivo.* 2005;19:201-4.
23. Pool-Zobel BL. Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. *Br J Nutr.* 2005; 93 Suppl 1:S73-90.
24. Trushina EN, Mustafina OK, Nikitiuk DB. Intestinal lymphoid system and immunomodulating effects of prebiotics. *Vopr Pitan.* 2004;73:49-53.
25. Bengmark S, García de Lorenzo A, Culebras JM. Use of pro-, pre- and symbiotics in the ICU-future options. *Nutr Hosp.* 2001;16:239-56.
26. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and symbiotics—approaching a definition. *Am J Clin. Nutr* 2001;73 supl:1660S-4S.
27. Le Leu RK, Brown IL, Hu Y, Bird AR, Jackson M, Esterman A, et al. A synbiotic combination of resistant starch and *Bifidobacterium lactis* facilitates apoptotic deletion of carcinogen-damaged cells in rat colon. *J Nutr* 2005;135:996-1001.
28. Bengmark S, Ortiz de Urbina JJ. Symbiotics: a new strategy in critically ill patients treatment. *Nutr Hosp* 2005;20:147-56.
29. Vijaya Kumar SG, Singh SK, Goyal P, Dilbaghi N, Mishra DN. Beneficial effects of probiotics and prebiotics on human health. *Pharmazie* 2005;60:163-71.
30. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005;54:242-9.
31. Kullen MJ, Bettler J. The delivery of probiotics and prebiotics to infants. *Curr Pharm Des* 2005;11:55-74.
32. Broussard EK, Surawicz CM. Probiotics and prebiotics in clinical practice. *Nutr Clin Care* 2004;7:104-13.
33. Bengmark S, Ortiz de Urbina JJ. Symbiotics: a new strategy in critically ill patients treatment. *Nutr Hosp.* 2005;20:147-56.
34. Madsen KI. The use of probiotics in gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol* 2001;15:817-22.
35. Clancy R. Immunobiotics and the probiotic evolution. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38:9-12.
36. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics, infection and immunity. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:501-6.
37. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 Suppl:444S-50S.
38. Cong Y, Konrad A, Iqbal N, Elson CO. Probiotics and immune regulation of inflammatory bowel diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003;2:145-54.
39. Tohno M, Kitazawa H, Shimosato T, Matsumoto M, Katoh S, Kawai Y, et al. A swine toll-like receptor 2-expressing transfectant as a potential primary screening system for immunobiotic microorganisms. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;44:283-8.
40. Park JH, Lee Y, Moon E, Seok SH, Cho SA, Baek MW, et al. Immuno-enhancing effects of a new probiotic strain, *Lactobacillus fermentum* PL9005. *J Food Prot* 2005;68:571-6.
41. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:755-73.
42. Cross ML. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;34:245-53.
43. Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr* 2000; 130 supl:403S-9S.
44. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:146-55.
45. Sartor RB. Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:44-50.
46. Michail S, Abernathy F. *Lactobacillus plantarum* reduces the in vitro secretory response of intestinal epithelial cells to enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:350-5.
47. Di Caro S, Tao H, Grillo A, Elia C, Gasbarrini G, Sepulveda AR, et al. Effects of *Lactobacillus GG* on genes expression pattern in small bowel mucosa. *Dig Liver Dis* 2005;37:320-9.
48. Laake KO, Bjorneklekt A, Aamodt G, Aabakken L, Jacobsen M, Bakka A, et al. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:43-51.
49. Floch MH. Use of diet and probiotic therapy in the irritable bowel syndrome: analysis of the literature. *J Clin Gastroenterol* 2005;39 (Supl):S243-6.
50. Foligne B, Grangette C, Pot B. Probiotics in IBD: mucosal and systemic routes of administration may promote similar effects. *Gut* 2005;54:727-8.
51. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut* 2002;50: 54-9.
52. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics That Modify Disease Risk. *J. Nutr* 2005;135:1294-8.
53. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1142S-6S.
54. Paton AW, Jennings MP, Morona R, Wang H, Focareta A, Roddam LF, et al. Recombinant probiotics for treatment and prevention of enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhea. *Gastroenterology* 2005;128:1219-28.
55. Gibson GR, McCartney AL, Rastall RA. Probiotics and resistance to gastrointestinal infections. *Br J Nutr* 2005;93 Suppl 1:S31-4.
56. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs* 2005;7:111-22.
57. Kliegman RM. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;146:710.
58. Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N, Gionchetti P, Rizzello F et al. Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1 α , interleukin-8, and interferon-gamma gene expression. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:447-54.
59. Kurugol Z, Koturoglu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005;94:44-7.
60. Gionchetti P, Lammers KM, Rizzello F, Campieri M. Probiotics and barrier function in colitis. *Gut* 2005;54:898-900.
61. Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21: 426-30.
62. Luyer MD, Buurman WA, Hadfoune M, Speelmans G, Knol J, Jacobs JA, et al. Strain-specific effects of probiotics on gut barrier integrity following hemorrhagic shock. *Infect Immun* 2005; 73: 3686-92.
63. Paton AW, Jennings MP, Morona R, Wang H, Focareta A, Roddam LF, et al. Recombinant probiotics for treatment and prevention of enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhea. *Gastroenterology* 2005;128:1219-28.
64. Le Leu RK, Brown IL, Hu Y, Bird AR, Jackson M, Esterman A, et al. A synbiotic combination of resistant starch and *Bifidobacterium lactis* facilitates apoptotic deletion of carcinogen-damaged cells in rat colon. *J Nutr* 2005;135:996-1001.
65. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'auria MV, De Simone C, et al. Beneficial Effects of a Probiotic VSL#3 on Parameters of

- Liver Dysfunction in Chronic Liver Diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:540-43.
66. Mathur S, Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria. A review. *Int J Food Microbiol* 2005;105:281-95.
 67. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA. *Bacillus clausii* exerts immuno-modulatory activity in allergic subjects: a pilot study *Allerg Immunol*. 2005;37:129-34.
 68. De Luis DA, Santamaria AR, Gonzalez Sagrado M, Izaola O, Armentia A, Aller R. Study of the influence of dietary yogurt in an allergic population. *An Med Interna* 2005;22:55-8.
 69. Bongaerts GP, Severijnen RS. Preventive and curative effects of probiotics in atopic patients. *Med Hypotheses* 2005;64:1089-92.
 70. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1254-9.
 71. Reid G, Bruce AW. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgrad Med J* 2003;79:428-32.
 72. Nishijima K, Shukunami K, Kotsuji F. Probiotics affects vaginal flora in pregnant women, suggesting the possibility of preventing preterm labor. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:447-8.
 73. Merk K, Borelli C, Korting HC. Lactobacilli - bacteria-host interactions with special regard to the urogenital tract. *Int J Med Microbiol* 2005;295:9-18.
 74. Reid G, Anukam K, James VI, van der Mei HC, Heineman C, Busscher HJ, et al. Oral probiotics for maternal and newborn health. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:353-4.
 75. Valdez JC, Peral MC, Rachid M, Santana M, Perdigon G. Interference of *Lactobacillus plantarum* with *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in infected burns: the potential use of probiotics in wound treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 472-9.
 76. McNaught CE, Woodcock NP, Anderson AD, MacFie J. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr* 2005;24:211-9.
 77. Liang MT, Shah NP. Optimization of cholesterol removal by probiotics in the presence of prebiotics by using a response surface method. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:1745-53.
 78. Pool-Zobel BL. Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. *Br J Nutr*. 2005;93 Suppl 1:S73-90.
 79. Meurman JH. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci* 2005;113:188-96.
 80. Lima LM, Motisuki C, Madalena D, Santos-Pinto L. In vitro evaluation of probiotics microorganisms adhesion to an artificial caries model. *Eur J Clin Nutr* 2005;25:
 81. Malkov SV, Markelov VV, Polozov GY, Sobchuk LI, Zakharova NG, Barabanshikov BI, et al. Antitumor features of *Bacillus oligonitrophilus* KU-1 strain. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:96-104.
 82. Brady LJ, Gallahar DD, Busta FF. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *J Nutr* 2000;130 Suppl 2:410-14.
 83. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1052S-7S.