

Simbióticos, prebióticos y probióticos en la práctica clínica

Raúl Carrillo Esper,* Bibiana Acevedo Flores**

Resumen

En los últimos años se ha estudiado la acción de los simbióticos, probióticos y prebióticos. Sus efectos son intestinales y sistémicos a través de mecanismos inmuno-metabólicos por lo que se han estudiado en cáncer, alergias, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis hepática, pancreatitis, sepsis, etc. Es por esto que probióticos y prebióticos deben de ser considerados dentro del armamentario terapéutico nutricional. A pesar de que la evidencia clínica es limitada, la tendencia de los resultados obtenidos en diferentes estudios es positiva en relación con el impacto sobre la evolución de diferentes enfermedades.

El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales de probióticos, prebióticos y simbióticos y su utilidad en la práctica clínica.

Palabras clave. Prebióticos. Probióticos. Simbióticos.

Abstract

Recently the action of the symbiotic, probiotics and prebiotics has been studied. Their effects are intestinal and systemic through immuno-metabolic mechanisms by what they have been studied in cancer, allergies, inflammatory intestinal disease, hepatic cirrhosis, pancreatitis and sepsis. Is for this that probiotics and prebiotics must be considered inside the therapeutic nutritional arsenal. In spite of the fact that the clinical evidence is limited, the trend of the results obtained in different studies is positive in relation to the impact on the evolution of different diseases.

The aim of this work is to analyze the current concepts of probiotics, prebiotics and symbiotic and their utility in the clinical practice.

Key words. Prebiotics. Probiotics. Synbiotics.

INTRODUCCIÓN

El manejo del enfermo grave es complejo, ya que se tienen que tomar en cuenta múltiples variables fisiopatológicas, metabólicas, inmunológicas y nutricionales para alcanzar la homeostasis y de esta manera lograr el balance proinflamatorio/antiinflamatorio. Para lo anterior se han desarrollado en los últimos años diversas estrategias nutricio-metabólicas encaminadas a lograr no sólo el balance energético, sino también el equilibrio biológico, dentro de las que destacan los probióticos.

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades apropiadas, confieren al huésped un beneficio para la salud.¹ Diversos trabajos experimentales y clínicos han demostrado su impacto y utilidad como parte del armamentario terapéutico, lo que ha favorecido su introducción y aplicación en diferentes escenarios como son: diarrea,² infecciones por *Clostridium difficile*, cáncer, neumonía asociada a ventilación mecánica, pancreatitis, sepsis

y enfermedades inflamatorias, inmunológicas y hepáticas.³

El objetivo de este trabajo es revisar a la luz de la evidencia científica, los conceptos actuales relacionados con los probióticos y su uso en los enfermos graves atendidos en las Unidades de Terapia Intensiva.

PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

Probióticos

El término probiótico es relativamente nuevo, significa a favor de la vida, es utilizada para designar a las bacterias que tienen efectos benéficos para los seres humanos y los animales.⁴ Fue hasta 1960 cuando se usó esta palabra para designar a aquellas sustancias producidas por microorganismos que promovían el crecimiento de otros microorganismos.⁵ Éstos deben ser capaces de sobrevivir a los jugos gástricos y poder crecer en presencia de bilis o ser consumidos en un alimento que al actuar como vehículo tolere estas condiciones.⁶

* Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI, Fundación Clínica Médica Sur.

** Servicio de Nutrición. Adscrita al Servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

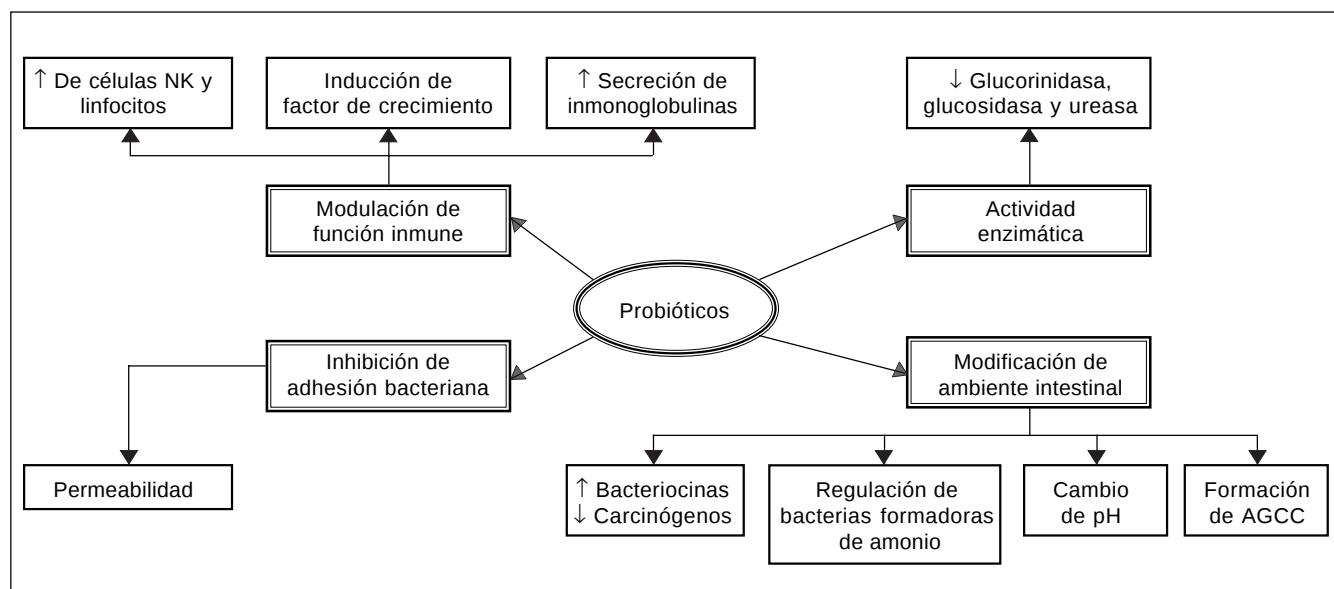


Figura 1. Mecanismo de acción de los probióticos.

Los probióticos son bacterias gram positivas y se clasifican principalmente en lactobacilos, bifidobacterias, diferentes cepas de enterococos, estreptococos, y levaduras como la *Sacharomyces boulardii*.⁷

Los probióticos ejercen efectos benéficos mediante su crecimiento y/o actividad a nivel del tubo digestivo. Sin embargo, lo que importa es la especificidad de la acción y no la fuente del microorganismo.⁸

Estos microorganismos tienen varios mecanismos de acción a través de los cuales ejercen diversos efectos sobre la salud, como la producción de ácido láctico, ácido acético, etanol, bióxido de carbono, peróxido de hidrógeno, sustancias antimicrobianas de bajo peso molecular como la reuterina y el ácido piroglutámico, y bacteriocinas.⁹ Uno de especial importancia es la disminución del pH, ya que sintetizan sustancias que acidifican el intestino, lo que produce el desprendimiento de las bacterias patógenas y una mejor adhesión de las bacterias no patógenas,¹⁰ además consumen nutrientes específicos y se unen competitivamente a los receptores intestinales, logrando así la regeneración de la barrera intestinal.¹¹ Tienen propiedades inmunomoduladoras, ya que modifican la respuesta a antígenos¹² y facilitan la fijación a la placa de Peyer.¹³ La producción de ácidos grasos de cadena corta inhibe la síntesis de colesterol, lo redistribuye desde el plasma al hígado, y por conjugación de sales biliares el colesterol no se reabsorbe y es utilizado para la síntesis de nuevos ácidos biliares.¹⁴ La respuesta inflamatoria es regulada a través de la producción de enzimas hidrolíticas¹⁵ (Figura 1).

Las bacterias pueden ser aisladas en el tracto gastrointestinal humano, carnes, lácteos, frutas y vegetales fermentados. En la actualidad la mayoría de los probióticos son de origen láctico que se obtienen de productos lácteos fermentados.¹⁶ Los probióticos pueden encontrarse como bacterias vivas o atenuadas; sin embargo, se ha visto que las primeras tienen mejores resultados que las atenuadas aunque en situaciones

Cuadro 1. Cepas estudiadas por tener efectos probióticos.

Familias	Cepas
Lactobacillus	<i>L. acidophilus</i> spp.; <i>L. acidophilus</i> La-1 <i>L. casei</i> spp.; <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. reuteri</i> <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. plantarum</i> spp.; <i>L. plantarum</i> 299v <i>L. fermentum</i> KLD <i>L. johnsonii</i>
Bifidobacteria	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i>
Otras bacterias	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>Thermnophilus</i>
Levaduras	<i>Saccharomyces boulardii</i>

Cuadro 2. Criterios para evaluar el riesgo de sepsis por probióticos en la práctica clínica.

Criterios mayores	Criterios menores
* Inmunodeficiencia severa incluyendo estados de desnutrición grave o cáncer.	* Catéteres venosos centrales.
* Neonatos prematuros.	* Barrera epitelial intestinal incompetente.
	* Administración de probióticos por yeyunostomía.
	* Administración concomitante de antibióticos de amplio espectro a los cuales los probióticos son resistentes.
	* Probióticos con capacidad de alta adhesión a la mucosa intestinal o patogenicidad conocida.
	* Enfermedad valvular (únicamente lactobacillus).

clínicas específicas es mejor usar las segundas para evitar efectos adversos en los pacientes (Cuadro 1).

La dosis recomendada en estudios varía de 0.5×10^8 a 10×10^9 UFC. Sus efectos metabólicos y microbiológicos son más acentuados cuando se usan cocteles de cepas de bacterias que cuando se usa una sola cepa.¹⁷

Es necesario que los productos alimenticios que contengan bacterias probióticas declaren en la etiqueta la su concentración viable y la cepa a la que pertenecen al final de su periodo de conservación¹⁸ (Cuadro 2).

Algunas de las presentaciones comerciales que se tienen de estos microorganismos son las siguientes:¹⁹

- *Sacharomyces boulardi*. Es comercializado por Laboratoires Biocodex, Montrouge, Francia. Comúnmente se administran en dosis de dos cápsulas (250 mg) por la mañana y por la tarde, que equivale a 1×10^{10} organismos vivos por día.
- *Lactobacillus GG*. Son comercializados por Valio, Helsinki, Finlandia, la dosis que se administra oscila entre 1 y 5×10^9 lactobacillus por día.
- *Lactobacillus acidophilus LA-1*. Comercializado por Nestle, Vevey, Suiza. Usualmente se dan dosis menores de 5×10^9 UFC y en algunos casos menos de 1×10^9 .

Algunos estudios han utilizado mezclas de diferentes cepas de bacterias, la que ha sido utilizada con mayor frecuencia y se ha estudiado es el coctel denominado VSL-3, el cual contiene cuatro cepas de lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *plantarum*) tres cepas de bifidobacterias (*bifidobacterium longum*, *infantis*, *breve*) y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*. Este coctel contiene 3×10^{12} bacterias vivas por gramo. Las produce y

comercializa Sigma-Tau, Pomezia, Italia y VSL Pharmaceuticals Fort Lauderdale, Estados Unidos. Se administran en dosis elevadas, de 1.8×10^{12} hasta 3.6×10^{12} por día.

Prebióticos

Prebióticos son componentes no digeribles de un alimento que al ingerirse promueven el crecimiento y establecimiento de gérmenes beneficiosos de la flora intestinal.²⁰ Los prebióticos más usados en la práctica clínica son los siguientes:

- Fructooligosacáridos (FOS).
- Galactooligosacáridos (GOS).
- Inulina.
- Trans-galacto-oligosacáridos (TOS).
- Lactulosa.
- Fibra de avena.
- Cebada germinada.
- Goma guar hidrolizada.
- Almidón resistente.
- Plantago ovata.
- Betaglucano.
- Pectina.²¹

Simbióticos

Se define como simbiótico a la mezcla de probióticos y prebióticos que generan un efecto en el huésped.²² Los principales simbióticos empleados en estudios clínicos son:

- *Lactobacillus plantarum 299 y 10 g de fibra de avena*. Se produce y se comercializa por AB Probi, Lund, Suecia, la dosis común es de 1 a 2×10^9

bacterias al día aunque puede llegar a utilizarse hasta 5×10^9 .

- *Lactobacillus sporongens* más fructooligosacáridos.
- *Synbiotic 2000*. Que está compuesto por una mezcla de cuatro lactobacilos (*Lactobacillus pediacoccus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* 19, *Lactobacillus plantarum*) más una mezcla de cuatro fibras de plantas bioactivas (betaglucano, inulina, pectina y almidón resistente) en total 10 g, se comercializa por Medipharm, Kageröd, Suecia y por Des Moines Iowa, Estados Unidos.
- Oligofructosa más inulina (SYN1) más *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis* Bb12.²³

EVIDENCIA CIENTÍFICA

Uso de probióticos en la práctica clínica

La microflora intestinal de pacientes críticos o que se encuentran en unidades de cuidados intensivos se ve afectada por cambios fisiológicos y químicos que se están experimentando como: la resistencia a antibióticos, cambios en la disponibilidad de nutrientes, alteraciones en la motilidad intestinal, pH, concentraciones de oxígeno, osmolaridad e incremento en los niveles de hormonas de estrés,²⁴ lo que favorecen la atrofia de la barrera intestinal además de la liberación de norepinefrina por parte del sistema nervioso simpático que impide mantener el equilibrio entre bacterias patógenas/no patógenas del intestino. Se han observado en algunos estudios que las bacterias ácido lácticas disminuyen después de un periodo corto de estancia hospitalaria,²⁵ evento que predispone a la colonización por bacterias patógenas, que trae como consecuencia complicaciones como sepsis y disfunción orgánica múltiple.

Los probióticos no sólo van a ayudar a disminuir las bacterias patógenas, sino también a eliminar toxinas, mutágenos y carcinógenos, promueven la apoptosis y la liberación de nutrientes y antioxidantes, factores de crecimiento y de coagulación, estimulan la motilidad intestinal, además de modular los mecanismos de defensa inmune de tipo innato y adaptativo.²⁶

- **Pacientes graves:** En pacientes de cuidados intensivos se han realizado estudios con una mezcla de probióticos llamada TREVIS, la cual está formada

de *Lactobacillus acidophilus* LA5, *Bifidobacterium lactis* BP12, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*, mezclado con 7.5 g de oligofructosa. Sin embargo, no se lograron mejorías en el pronóstico de los pacientes, a pesar de que se mejoró ligeramente el perfil microbiano en el aspirado por la sonda nasogástrica.²⁷

Un estudio realizado en 65 pacientes politraumatizados graves²⁸ comparó el uso de *Lactobacillus plantarum* más fibra de avena independientemente del tipo de nutrición empleado, se observó una reducción significativa de la incidencia de infecciones, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis severa, días de UCI y de ventilación mecánica, así como de mortalidad.

En pacientes sometidos a cirugía abdominal amplia, se hizo la comparación entre una preparación con *Lactobacillus plantarum* 299 vivos con fibra de avena vs. la misma preparación, pero con bacterias atenuadas por calor y una nutrición enteral estándar. Los resultados obtenidos fueron una menor tasa de sepsis en los pacientes del grupo con bacterias vivas o atenuadas (10%) vs. 30% en el grupo con nutrición enteral estándar. La diferencia más significativa se observó en el número de casos que presentaron neumonía en los diferentes grupos: alimentación enteral en seis pacientes; con bacterias vivas en dos pacientes y con bacterias muertas en un paciente; además de disminuir la cantidad de antibióticos empleados.²⁹ Otro estudio demostró que los preparados con simbióticos redujeron la incidencia de infecciones bacterianas respecto a la NPT o a los otros preparados. Ninguno de los trabajos mostró descenso de mortalidad, estancia, días de ventilación mecánica o fracaso multiorgánico.³⁰

- **Enfermedades hepáticas:** La propuesta del uso de probióticos en los pacientes con enfermedades hepáticas, que van de esteatosis hasta cirrosis, sugieren que se modula la flora intestinal influenciando el eje intestino-hígado mejorando el estado inmunometabólico del enfermo. Algunos estudios han mostrado mejoría en parámetros analíticos como son las aminotransferasas y la peroxidación lipídica; sin embargo, no hay estudios con diseños adecuados de los cuales se puedan extraer conclusiones con elevada evidencia.³¹

En un pequeño número de pacientes cirróticos con encefalopatía se estudió el uso de simbióticos, demostrando disminución en los niveles de amonio,

en la encefalopatía y en el balance de la microflora intestinal.³² Esto fue explicado porque cambió significativamente el contenido de lactobacillus no productores de ureasa en heces, lo que redujo la endotoxemia y la microbiota patógena. La clasificación Child-Turcotte-Pugh mejoró en 50% de los pacientes. Otros estudios donde se utilizaron cepas de *Streptococcus thermophilus*,³³ *bifidobacteria*,³⁴ *Lactobacillus acidophilus*,³⁵ *Lactobacillus plantarum*,³⁶ *Lactobacillus casei*,³⁷ *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*,³⁸ y *Enterococcus faecum*³⁹ contienen efectos terapéuticos a través de diversos mecanismos de acción que intervienen en la patogénesis de la encefalopatía, además de disminuir la presión portal y reducir el riesgo de sangrados.

Otro estudio mostró que si se administra Synbiotic 2000, la activación de los macrófagos por endotoxinas derivadas del intestino que aumentan los niveles de TNF- α disminuye, protegiendo de esta forma el daño hepático progresivo que se observa en los pacientes con cirrosis.⁴⁰

Pacientes sometidos a trasplante hepático también han sido complementados con probióticos, los dos estudios han tenido como objetivo probar la eficacia de un simbiótico frente a un prebiótico solamente. Uno de los trabajos⁴¹ en el que se incluyeron a 95 pacientes, utilizando *Lactobacillus plantarum* 299 como bacteria probiótica más fibra de avena como prebiótico, demostró reducción en la frecuencia de infecciones comparada con el grupo control y el grupo donde sólo se les administró prebiótico. Un segundo estudio⁴² realizado en 66 pacientes con dos grupos, en el primero se les administró un simbiótico y en el segundo un prebiótico. Se observó disminución significativa de la incidencia de infecciones bacterianas postoperatorias en el grupo que recibió simbiótico. Un estudio en el que se incluyó a enfermos con trasplante hepático se observó que en el grupo con Synbiotic 2000 sólo un enfermo presentó proceso infeccioso a diferencia de 17 enfermos que desarrollaron una infección en el grupo que sólo se suplementó con fibra.⁴³

- **Pancreatitis:** Hay estudios en pancreatitis aguda donde se demuestra la efectividad de los probióticos. En el estudio de Olah y Belagyi⁴⁴ participaron 45 pacientes a quienes se les dieron probióticos vivos y muertos acompañados de una alimentación por sonda yeyunal con una fórmula enteral enriquecida con fibra de avena por una semana, se demostró que sólo 5% de los suplementados con

probióticos vivos desarrolló necrosis y/o abscesos pancreáticos, mientras que en el grupo de los probióticos muertos fue de 30%. También se presentó diferencia, aunque no alcanzó a ser significativa, en el tiempo de estancia hospitalaria. Un segundo estudio mostró una diferencia significativa en la incidencia de disfunción orgánica múltiple y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con el uso de probióticos.⁴⁵ El estudio de Capurso mostró que la suplementación con probióticos reduce las complicaciones por infecciones, sin embargo considera que son necesarios más datos para poder afirmar su efecto.⁴⁶

Un estudio en ratas en donde se usaron cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium lactis* obtuvo que un pretratamiento con probióticos disminuye la pancreatitis aguda inducida por disfunción en la barrera intestinal e impidió el estrés oxidativo, principalmente a través de mecanismos de la biosíntesis del glutatión.⁴⁷

Existe un estudio que mostró resultados controversiales en nueve enfermos con pancreatitis que presentaron insuficiencia orgánica, los cuales consumieron probióticos y posteriormente sufrieron de isquemia intestinal, ocho murieron. Quizá este fenómeno se observó debido al tamaño de la muestra.⁴⁸

- **Cáncer:** Algunos constituyentes de la flora intestinal pueden producir sustancias carcinógenas como las nitrosaminas, β -glucuronidasas y las β -glucosidas; es por esto que la administración de lactobacilos y bifidobacterias pueden modificar la flora, reduciendo así los niveles de β -glucuronidasa y sustancias carcinógenas.⁴⁹ Estudio demostraron que *Lactobacillus casei shirota* disminuye la excreción urinaria de mutagénicos⁵⁰ y reduce el riesgo de metástasis.⁵¹ Estudios *in vitro* con *Lactobacillus rhamnosus* GG y bifidobacterias y un estudio *in vivo* con *Lactobacillus* GG y *Lactobacillus* LC-705 y *Propionibacterium* mostraron disminución de la disponibilidad de aflatoxinas carcinógenas en la luz intestinal.⁵² Estudios con *Lactobacillus bulgaricus* y *Bifidobacterium longum* administrados en ratas mostraron reducir la incidencia y el número de tumores colónicos.⁵³⁻⁵⁵ El estudio de Orrhage⁵⁶ observó una disminución en la incidencia de tumoraciones de colon, hígado, intestino delgado y mamas.

Friend y Shahani reportaron una actividad anticancer

cerígena en pacientes con sarcoma a los que se les dio una mezcla de cepas de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus helveticus*).⁵⁷

- **Respuesta inmune:** Los probióticos poseen la habilidad de modular el sistema inmune promoviendo el sistema de defensa endógeno. Algunos estudios mostraron que estas bacterias modifican varios parámetros inmunológicos como son la respuesta humoral y la inmunidad celular no específica.⁵⁸⁻⁶³ Los mecanismos de modulación inmune en los que participan estos microorganismos y se encuentran demostrados son:
 - Inducción en la producción de mucosa.
 - Activación de los macrófagos.
 - Estimulación de la secreción de IgA y neutrófilos.
 - Inhibir la producción o liberación de citocinas.
 - Estimulación de la elevación de las inmunoglobulinas periféricas.⁶⁴⁻⁶⁸

La evidencia indica que *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* influyen en la respuesta inmune sistémica y la asociada a intestino.⁶⁹

En enfermedades como la artritis reumatoide se ha observado que la suplementación con probióticos (*Lactobacillus salivarius* 118) reduce la gravedad de la enfermedad, por regulación a la baja de IL-12 y TNF- α .⁷⁰

Otra cepa de bacterias *L. casei shirota* reduce la respuesta inmunológica de las células Th1, pero no de las Th2. Cepas como la *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* aumentan la producción de inmunoglobulinas IgA e IgG, además de aumentar la respuesta de los anticuerpos por su efecto sobre la liberación de células Th2, también aumenta la respuesta sistémica específica y no específica gracias a la activación de los macrófagos por respuesta a la Th1. Además hay un aumento en la producción de citocinas antiinflamatorias y en las células NK que destruyen a un mayor número de células infectadas.⁷¹

Algunos estudios sugieren el efecto inmunológico de los probióticos en la piel, *Lactobacillus casei shirota* reduce la captación de células CD8 mediada por las células T.⁷² Estudios con *Lactobacillus rhamnosus* G⁷³ y *Lactobacillus reuteri*⁷⁴ previenen la apoptosis inducida por citocinas e inhibe la activación de NF- κ B.

- **Síndrome de disfunción orgánica múltiple:** Como parte del síndrome de disfunción orgánica,

se presentan alteraciones en la barrera intestinal que favorecen la liberación de hormonas de estrés, isquemia, inmunosupresión y déficit de micronutrientes, lo que favorece la traslocación bacteriana principalmente de gram negativos perpetuando la respuesta inflamatoria sistémica. Se ha demostrado que en este subgrupo de enfermos los probióticos disminuyen la lesión de la mucosa intestinal y estimulan la respuesta inmune sistémica lo que impacta en la traslocación bacteriana.⁷⁵

Se hizo un estudio en donde se indujo a ratones a sepsis con falla multiorgánica, las ratas tratadas con probióticos mantuvieron la barrera de la mucosa intestinal intacta y disminuyó la secreción de citocinas proinflamatorias.⁷⁶

- **Neumonía asociada a ventilación mecánica:** La neumonía asociada a ventilación mecánica es una de las complicaciones mas frecuentes en los pacientes en unidades de cuidados intensivos. Los probióticos mejoran la regulación de la respuesta inmune a través de la estimulación de los enterocitos, que estimulan la respuesta inmune innata. Por otro lado, hay una relación en la población de microorganismos patógenos y no patógenos disminuyendo la colonización de algunas bacterias como la *Pseudomonas aeruginosa*.⁷⁷ Otro estudio realizado en niños concluyó que la suplementación con *Lactobacillus* GG disminuye la incidencia de neumonía en niños.⁷⁸

CONCLUSIONES

A pesar de que los microorganismos probióticos se encuentran de forma natural en el tracto gastrointestinal manteniendo un equilibrio con la flora normal que permite al ser humano un buen estado de salud, en varias enfermedades este equilibrio se compromete por lo que se hace necesaria la suplementación con probióticos que se encarguen de modificar la flora del tracto gastrointestinal del enfermo y por diversos mecanismos de acción le permitan lograr un equilibrio metabólico e inmunológico.

Los mejores resultados en las diferentes enfermedades en donde se ha evaluado el efecto de los probióticos han sido observados cuando se combinan diferentes cepas de microorganismos; sin embargo, sigue siendo necesario realizar más estudios en donde se definan las cepas que pueden tener el impacto más significativo, y aclarar a través de qué mecanismos se logran estos resultados. En aquellos trabajos donde se utilizaron simbióticos los resultados obtenidos fueron claramente alen-

tadores, por lo que no sólo es necesario definir la cepas de probióticos a utilizar, sino también la interacción que tienen con los diferentes prebióticos para poder así definir los grupos que tienen una mejor simbiosis y con los cuales los resultados serán más impactantes.

La investigación en esta área en nuestro medio es aún escasa y los diseños metodológicos necesitan ser mejorados para que los resultados tengan mayor evidencia científica y no queden dudas en cuanto a su uso, eficacia y seguridad como parte del tratamiento integral de diferentes enfermedades.

REFERENCIAS

1. Consulta de expertos FAO/OMS sobre evaluación de las propiedades saludables y nutricionales de los probióticos en los alimentos, incluida la leche en polvo con bacterias vivas del ácido láctico. FAO/OMS. 2001.
2. Allan SJ, Okoko B, Matínez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; 4: Art No CD003048 pub2, DOI:10.1002/14651858.CD003048.pub2.
3. Parvez S, Malik K.A, Ah Kang S, Kim H. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Applied Microbiol* 2006; 100: 1171-85.
4. Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. In: The prolongation of life: Optimistic studies. London: W. Heinemann; 1907, p. 161-83.
5. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147: 747-8.
6. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis int's Veld JHJ. Overview of gut flora and probiotics. *Intl J Food Microbiol* 1998; 41: 85-101.
7. Santosa S, Farnworth E, Jones P. Probiotics and Their Potential Health Claims. *Nutrition Reviews* 2006; 6: 266-74.
8. Collins JK, Thornston G, O'Sullivan GO. Selection of probiotics strains for human applications. *Int Dairy J* 1998; 8: 487-90.
9. Ouwehand AC. Antimicrobial components from lactic acid bacteria. In: Lactic acid bacteria: microbiology and functional aspects. 2nd. Ed. Salminen S, von Wright A (eds.). New York, USA: Marcel Dekker Inc.; 1998; p. 139-59.
10. Bengmark S. Synbiotics and the mucosal barrier in critically ill patients. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 712-16.
11. Vanderhoof JA, Young RJ. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 323-32.
12. Nieto A. Prevención primaria de la alergia alimentaria – probióticos– tolerancia oral. *An Esp Pediatr* 1999; s126: 31-4.
13. Isolauri E, Majamaa H, Arvola T, Rammala I, Virtanen E, Arvilommi H. Lactobacillus casei strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993; 105: 643-50.
14. St-Onge MP, Farnworth ER, Jones PJM. Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 674-81.
15. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
16. Barboza JE, Vazquez H, Salcedo R, Bautista M. Probióticos y conservadores naturales en alimentos. *Acta Universitaria* 2004; 14: 32-8.
17. Premysl F. Probiotics and prebiotics - renaissance of a therapeutic principle. *Cent Eur J Med* 2007; 2: 237-70.
18. Reid G, Zalai C, Gardiner G. Urogenital lactobacilli probiotics, reliability and regulatory issues. *J Dairy Sci* 2001; 84: 164-9.
19. Bengmark S, Gil A. Control bioecológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos, probióticos y simbióticos. *Nutr Hosp* 2006; 21: 73-83.
20. Diplock AT, Agget PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific concepts of functional food in Europe. Consensus document. *Br J Nutr* 1999; 81: 1-27.
21. MacFarlane S, MacFarlane GT, Cummings JH. Review article: Prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 701-14.
22. Andersson H, Asp N-G, Bruce A, Roos S, Wadstrom T, World AE. Health effects of probiotics and prebiotics: A literature review on human studies. *Scand J Nutr* 2001; 45: 58-75.
23. Oliveira G, Gonzalez-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp* 2007; 22: 26-34.
24. Freestone PP, Haigh RD, Williams PH, et al. Stimulation of bacterial growth by heat-stable, norepinephrine-induced auto-inducers. *FEMS Microbiol Lett* 1991; 172: 53-60.
25. Knight DJW, Ala'Aldeen D, Bengmark S, Girling KJ. The effect of synbiotics on gastrointestinal flora in the critically ill. (abstract). *Br J Anaesth* 2004; 92: 307-8.
26. Sunit CS, Baranwal A. Probiotic use in the critically ill. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 621-7.
27. Bengmark S, Martindale R. Prebiotics and Synbiotics in Clinical Medicine. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 244-61.
28. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a Synbiotic Formula (Synbiotic 2000 Forte) in Critically Ill Trauma Patients: Early Results of a Randomized Controlled Trial. *World J Surg* 2006; 30: 1848-55.
29. Rayes N, Hansen S, Seehofed D, et al. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. *Nutrition* 2002; 18: 609-15.
30. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Volvk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, Prebiotics, Glutamine or Peptide in Early Enteral Nutrition: a Randomized Study in Trauma Patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 119-26.
31. Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Issue 1. Art No.: CD005165. DOI:10.1002/14651858.CD005165.pub2 Jan 24;(1):CD005165.
32. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut microbiota: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-9.

33. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SMH. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *Proc Soc Exp Bio Med* 1994; 205: 243-47.
34. Cunningham-Rundles S, Ahrne S, Bengmark S, et al. Probiotics and immune response. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S22-S25.
35. De Santis A, Famularo G, De Simone C. Probiotics for the hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 323-4.
36. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2-4.
37. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-64.
38. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001; 120: 622-35.
39. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003; 61: 307-13.
40. Riordan SM, Skinner N, Nagree A, et al. Peripheral blood mononuclear cell expression of Toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 1154-64.
41. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 123-7.
42. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 125-30.
43. Pathmakanthan S, Walsh M, Bengmark S, et al. Efficacy and tolerability treating acute distal ulcerative colitis with synbiotic enemas: a pilot trial (abstract). United European Gastroenterology Week, Geneva: 2002.
44. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fiber supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-07.
45. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Olgay G. Combination of early nasojejunal feeding with modern synbiotic therapy in the treatment of severe acute pancreatitis (prospective, randomized, double-blind study). *Magy Seb* 2005; 58: 173-8.
46. Capurso G, Marignani M, Piciocchi M, Merola E, Fave GD. Probiotics and severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 148-51.
47. Lutgendorff F, Nijmeijer R, Sandström P, et al. Probiotics Prevent Intestinal Barrier Dysfunction in Acute Pancreatitis in Rats via Induction of Ileal Mucosal Glutathione Biosynthesis. *Plos One* 2009; 4: 451-2.
48. Besselink M, Van Santvoort H, Van der Heijden G, et al. New randomized trial of probiotics in pancreatitis needed? Caution advised. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 191-2.
49. Hosada M, Hashimoto H, He D, Morita H, Hosono A. Effect of administration of milk fermented with Lactobacillus acidophilus LA-2 on faecal mutagenicity and microflora in human intestine. *J Dairy Sci* 1996; 79: 745-9.
50. Hayatsu H, Hayatsu T. Suppressing effect of Lactobacillus casei administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human. *Cancer Lett* 1993; 73: 173-9.
51. Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S. Preventive effect of a Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. *The BLP Study Group Eur Urol* 1995; 27: 104-9.
52. El-Nezami H, Mykkänen H, Kankaanpää P, Salminen S, Ahokas J. Ability of Lactobacillus and Probionibacterium strain to remove aflatoxine B₁ from chicken duodenum. *J Food Protect* 2000; 63: 549-52.
53. Shackelford LA, Rao DR, Chawan CB, Pulusani SR. Effect of feeding fermented milk on the incidence of chemically induced colon tumors in rats. *Nutr Cancer* 1983; 5: 159-64.
54. Reddy BS. Possible mechanisms by which pro- and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. *J Nutr* 1999; 129: 147-82.
55. Pierre F, Perrin P, Champ M, Bornet F, Meflah K, Menanteau J. Short-chain fructo-oligosaccharides reduce the occurrence of colon tumors and develop gut-associated lymphoid tissue in Min mice. *Cancer Res* 1997; 57: 225-8.
56. Orrhage K, Brismar B, Nord CE. Effect of supplements with Bifidobacterium longum and Lactobacillus acidophilus on the intestinal microbiota during administration of clindamycin. *Microb Ecol Health Dis* 1994; 7: 17-22.
57. Friend BA, Shahani KM. Nutritional and therapeutic aspects of lactobacilli. *J Appl Nutr* 1984; 36: 125-33.
58. Matsuzaki T, Yamazaki R, Hashimoto S, Yokokura T. The effect of oral feeding of Lactobacillus casei strain Shirota on immunoglobulin E production in mice. *J Dairy Sci* 1998; 81: 48-53.
59. Matsuzaki T, Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 67-3.
60. Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580-91.
61. Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 849-55.
62. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic Bifidobacterium lactis HN019. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 833-9.
63. Cross ML, Mortensen RR, Kudsk J, Gill HS. Dietary intake of Lactobacillus rhamnosus HNOO1 enhances production of both Th1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. *Med Microbiol Immunol* 2002; 191: 49-53.
64. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A, Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol* 1998; 42: 39-44.
65. Perdigon G, Vintini E, Alvarez S, Medina M, Medici M. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1999; 82: 1108-14.
66. Mack DR, Lebel S. Role of probiotics in the modulation of intestinal infections and inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 22-6.
67. Miettinen M, Lehtonen A, Julkunen I, Matikainen S. Lactobacilli and streptococci activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages. *J Immunol* 2000; 164: 3733-40.
68. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody-secreting cell response in human diarrhea by a human Lactobacillus strain. *Pediatr Res* 1992; 32: 141-4.

69. Meydani SN, Ha WK. Immunologic effects of yogurt. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 861-72.
70. Sheil B, McCarthy J, O'Mahony L, et al. Is the mucosal route of administration essential for probiotic function? Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis. *Gut* 2004; 53: 694-700.
71. Ezedam J, van Loveren H. Probiotics: Immunomodulation and Evaluation of Safety and Efficacy. *Nutrition Reviews* 2006; 64: 1-14.
72. Chapat L, Chemin K, Dubois B, Bourdet-Sicard R, Kaiserlian D. Lactobacillus casei reduces CD8+ T cell mediated skin inflammation. *Eur J Immunol* 2004; 34: 2520-8.
73. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 50959-65.
74. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J. Live Lactobacillus reuteri is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 expression. *Infect Immun* 2004; 72: 5308-14.
75. Madsen K. Probiotics in critically ill patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 116-18.
76. Endersby R, Walker J, Jijon H. Probiotic bacteria alternate pro-inflammatory cytokine secretion and maintain colonic permeability in a murine model of sepsis. *Gastroenterology* 2003; 124: 477.
77. Sanders ME, Klaenhammer TR. Invited review: the scientific basis of Lactobacillus acidophilus NCFM functionality as a probiotic. *J Dairy Sci* 2001; 84: 319-31.
78. Goldin BR, Gualtieri L, Moore RP. The effect of Lactobacillus GG on the initiation and promotion of dimethylhydrazine-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr Cancer* 1996; 25: 197-204.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra No. 150,
Col. Toriello Guerra, Tlalpan
14050, México, D.F.
Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx