

Crterios pediátricos

Consenso sobre probióticos, agentes bioterapéuticos en el manejo de las diarreas (2002)

Microorganismos en los alimentos, suplementos alimenticios y medicamentos

Dr. Yvan Vandenplas, Dr. JA. Ramírez Mayans, Dr. C. Castañeda Guillot.

Colaboradores: Dr. Napoleón González Saldaña, Dr. José Reynés Manzur, Dra. Solange Héller Rouassant, Dra. Liliana Worona Dibner, Dr. Gabriel Cortez Gallo, Dr. Renato Berrón Pérez, Dr. Manuel Ybarra Muñiz, Dr. Jorge Galindo Martínez, Dra. Flora Zárate Mondragón, Dr. Ismael Herrera Benavente, Dr. Roberto Medina Santillán.

Introducción

El tubo digestivo es estéril al nacimiento, pero se coloniza desde las primeras horas de la vida. El desarrollo de una flora intestinal equilibrada es de importancia primordial ya que la flora determina parcial, aunque significativamente, el bienestar general y la salud del huésped^{1,2}. Los microorganismos que forman parte de la flora del colon pertenecen a un ecosistema muy complejo formado por bacterias anaeróbicas bacterias aeróbicas o más exactamente, por bacterias "potencialmente anaeróbicas".

Más de 400 tipos diferentes de bacterias, pertenecientes a más de 200 cepas diferentes, componen este ecosistema¹. El número de bacterias en el intestino es unas diez veces más que el número de células humanas. La flora dominante contiene más de 10^8 bacterias anaeróbicas por gramo de heces (*bacteroides*, *eubacterium*, *bifidobacterium*, *peptostreptococcus*, etc.). En la mayoría de los humanos, la flora dominante está compuesta por unas diez especies. La flora subdominante tiene 10^5 a 10^8 bacterias por gramo de heces, principalmente *colibacilli*, *streptococci* y *lactobacilli*.

Las infecciones gastrointestinales y la administración de antibióticos, por vía oral o endovenosa, alteran el equilibrio de la flora intestinal. La atención hacia la flora natural autóctona y la atención especial para mantener la flora in-

testinal, son parte de las recientes tendencias enfocadas al bienestar general y las condiciones saludables de vida, en las que la alimentación sana y bien equilibrada ocupa un lugar central.

Alimentos novedosos

El concepto "alimento novedoso" se aplica al desarrollo o preparación de nuevos alimentos. Hay al menos dos tipos de "alimentos novedosos" que parecen tener importancia: los alimentos manipulados genéticamente, la mayoría de soya y maíz y los "alimentos funcionales" o "alimentación funcional". Otros ejemplos de "alimentos novedosos" son el acoplamiento entre dos alimentos o preparaciones alimenticias ya existentes y la "fécula resistente", que estimulan el desarrollo de la flora intestinal por una vía no selectiva; el tratamiento térmico o enzimático o desnaturalización de las proteínas, como las de fórmulas para lactantes de proteínas hidrolizadas.

Las levaduras manipuladas genéticamente también forman parte de nuestra alimentación diaria. Recientemente hubo varias crisis alimenticias en Europa como resultado de la enfermedad de las vacas locas, de la "plaga de los cerdos", de la crisis de la dioxina, que ilustran cómo la buena alimentación influye en la vida diaria de una sociedad moderna. A raíz de esto, se ha dado mucha atención a la flora gastrointestinal natural por diferentes grupos, en especial los médicos y científicos interesados en la salud, así como por los grupos de presión, partidos políticos, la industria alimenticia y la prensa general y médica.

Correspondencia: Dr. Jaime Ramírez Mayans. Jefe División de Medicina. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 56 06 49 81 e-mail: jramay1@yahoo.com

Recibido: mayo, 2002. Aceptado: junio, 2002.

Alimentos funcionales

Un "alimento funcional" (o "alimentación funcional") es un alimento preparado que tiene al menos un efecto positivo para el huésped, además de su valor nutricional normal. Un alimento funcional influye positivamente sobre una o más funciones fisiológicas. Ejemplos de alimentos funcionales potencialmente benéficos para grandes grupos de población son las margarinas bajas en colesterol, los alimentos libres de gluten y los pre y probióticos.

Existen cuando menos cuatro formas de hacer alimentos funcionales:

- Eliminación de un componente, por ejemplo la supresión de un alérgeno potente.
- Substitución de un componente, por ejemplo el reemplazo parcial de grasa por fécula.
- Aumentar un componente con efectos positivos, por ejemplo, las vitaminas.
- Agregar un componente que tenga efectos positivos conocidos para promover la salud, por ejemplo, la adición de una bacteria viable, que es un probiótico, capaz de estimular el crecimiento de bacterias del colon o tener otros efectos que promuevan la salud.

Prebiótico, probiótico, simbiótico y agente bioterapéutico

Un prebiótico es un ingrediente alimenticio no digerible que influye positivamente en el bienestar del huésped por estimulación selectiva del crecimiento, por la actividad de un grupo de bacterias en el colon o por ambas situaciones³. Ejemplos de prebióticos son la inulina, la lactulosa, los fructo-oligosacáridos (FOS), los galacto-oligosacáridos (GOS). Los FOS y GOS son oligosacáridos, abundantes en la leche materna, responsables de que los niños alimentados al pecho materno tengan una flora intestinal diferente a la de niños alimentados con fórmula. La leche de vaca es extremadamente pobre en oligosacáridos.

Los prebióticos se encuentran en forma natural en varios vegetales y frutas como cebolla, alcachofa, ajo, espárrago, puerro, plátano y especialmente en la chicoria. La industria azucarera produce diferentes tipos de oligosacáridos prebióticos de la raíz de chicoria. Los prebióticos son muy utilizados en productos alimenticios para adelgazar y en alimentos para mascotas. Algunas compañías de fórmulas para lactantes agregan prebióticos (FOS y GOS) a las fórmulas para tratar de semejar la flora intestinal de infantes alimentados al pecho materno. El Comité Europeo

para Fórmulas para Lactantes aprobó este procedimiento en diciembre del 2001. Un prebiótico puede considerarse como un "alimento" para la flora gastrointestinal o para un probiótico. En la actualidad existen en México para tratar la rehidratación, suero oral adicionado con fructo-oligosacáridos (Pedyalite FOS) y una leche de crecimiento (Nido Kinder prebio) con inulina y fructo-oligosacáridos.

Un probiótico es un microorganismo no patógeno resistente a la digestión normal, que llega al colon en forma viable, donde tiene un efecto promotor de la salud para el huésped. La viabilidad del probiótico es importante para ejercer sus funciones de bloqueo de toxinas y antiseptora.

Ejemplos de probióticos son: *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Enterococci* y *Streptococci*. Los probióticos pueden existir en forma natural en alimentos preparados como el yogurt, el ceviche y otros alimentos fermentados.

Con objeto de minimizar la diferencia en el desarrollo de la flora intestinal entre niños alimentados al pecho y los alimentados con fórmula, algunas compañías europeas de fórmulas para lactantes decidieron agregar cepas probióticas como *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bifidus* a las fórmulas infantiles.

Un simbiótico es una combinación de ingredientes fermentables (un prebiótico) y microorganismos viables (un probiótico) que tiene un efecto positivo en el huésped.

Un "bifidogénico" es un pre o probiótico que estimula el crecimiento de bacterias pertenecientes a la especie *bifidus*.

Un agente bioterapéutico es un probiótico, medicamento constituido por microorganismos con efecto terapéutico y que deben ser resistentes a la mayoría de los antibióticos y se mantienen activos durante los tratamientos con ellos. Este efecto terapéutico puede ser preventivo y curativo. Los ejemplos mejor conocidos son una levadura, *Saccharomyces boulardii* y una bacteria, el *Lactobacillus casei* cepa GG.

Probióticos en los alimentos y suplementos alimenticios

La cocina tradicional tiene alimentos típicos o alimentos preparados que son fermentados en forma natural, como el yogurt o el ceviche. Sin embargo, aunque estos alimentos son parte de una "comida sana", no se debe esperar que tengan acción terapéutica. El número de microorganismos vivos que contienen es relativamente escaso y muchos tienen una vida media corta. Esto implicaría que para ser eficaces el consumidor tendría que ingerir litros o kilogramos cada día.

No obstante, los consumidores se han vuelto cada vez más conscientes de los efectos benéficos para la salud de los alimentos fermentados. La industria alimenticia ha reconocido esta situación y ha comercializado alimentos que contienen probióticos, casi siempre con leche como vehículo. Asimismo, ha "mejorado" los microorganismos presentes en sus productos. La cantidad es más o menos estable y mayor si se compara con los productos fermentados en forma natural. También ha mejorado la "calidad" de los microorganismos de alimentos comercializados con agentes probióticos. No obstante, las cepas de probióticos en los alimentos comerciales no garantizan su eficacia médica.

Las bacterias en los suplementos alimenticios probióticos no difieren de las contenidas en los alimentos, excepto por la forma en que se presentan. La diferencia más notable es la forma de presentación comercial: Los microorganismos probióticos en los suplementos alimenticios se presentan en "sachets" o cápsulas y son similares a un medicamento. Los suplementos alimenticios se encuentran en las tiendas naturistas o de salud y en las farmacias.

No existe una legislación clara sobre el uso de probióticos en los alimentos y los suplementos alimenticios, ya que estos últimos no están registrados como medicamentos y no se especifican sus indicaciones. El control de calidad de los suplementos alimenticios revela frecuentemente cantidades diferentes y cepas distintas a las mencionadas en la etiqueta^{4,5}. El mercado de los suplementos alimenticios se ve influido por las tendencias comerciales y cambia muy rápidamente; son iguales a los alimentos comercializados que contienen cepas probióticas, y son parte del "comer saludablemente".

Alimentos con microorganismos

* en la alimentación fermentada tradicional: yogurt, ceviche, etc.

* en productos comercializados

- Bio (Danone): *Bifidobacterium bifidus*
- LC1 (Nestlé): *Lactobacillus Johnsoni*
- Yakult (Yakuld Honsha): *Lactobacillus casei Shirota*
- Nan2 (Nestlé): *Streptococcus thermophilus* con *Lactobacillus bifidus*
- Bio Nan (Nestlé): *Bifidobacterium lactis*

Suplementos alimenticios con microorganismos

Estos suplementos contienen casi siempre sólo microorganismos bacterianos. La levadura *Saccharomyces cerevisiae*

(Levadura Z37, Levadura Bioclon) se distribuye en tiendas de cuidados para la salud, de productos naturistas y en farmacias. Se utiliza en el pan y la cerveza, pero muere durante la cocción. En México, este mercado no se encuentra desarrollado en forma consistente, aunque estos productos pueden adquirirse sin prescripción en farmacias y tiendas como "General Nutrition Centers" ("GNCs") y tiendas Nutrisa. En otras palabras, no es claro qué magnitud tiene el consumo de estos productos.

- Levadura Bioclon (Biocol): *Saccharomyces cerevisiae*
- Levadura Z37 (Columbia): *Saccharomyces cerevisiae*
- Neopanláticos (Italmex): Bacilos lácticos
- PS100 *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium* y *Lactobacilos acidophilus*
- Sinuberase (Rudofsa): *Lactobacillus*
- Bio-flora (GNC): *Lactobacilos*

Todos estos son suplementos y no agentes bioterapéuticos.

Agentes bioterapéuticos bacterianos y no bacterianos

Hay varios agentes bioterapéuticos con bacterias y levaduras en el comercio⁶⁻⁸:

- Floratil (Merck): *Saccharomyces boulardii*
- Neoflor (Bik Gulden): *Enterococcus faecium*
- Lacteol forte (Carnot): *Lactobacillus acidophilus*
- Liofilac (Rudofsa): *Lactobacillus acidophilus* OTC
- Lactipan (Rudofsa): *Streptococcus lactis*, *Lactobacilos* OTC
- Pro-T-Flor (Columbia): *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*

Los agentes bioterapéuticos bacterianos frecuentemente estimulan el crecimiento de bifidobacterias en la flora intestinal del huésped. El cuadro 1 muestra la actividad hipotética y la probada de los agentes bioterapéuticos. La flora intestinal natural protege contra la colonización por microorganismos patógenos; además, limita la difusión y la propagación de bacterias hacia los órganos periféricos. La flora gastrointestinal también contribuye a la regulación del tránsito intestinal, estimulando diferentes aspectos del metabolismo, como la desconjugación de los ácidos biliares; esto mejora el ciclo enterohepático y la degradación y digestión de los carbohidratos indigeribles^{1,2}.

Los probióticos bacterianos mejoran la digestión de los productos lácteos. Algunos lactobacilos tienen actividad

de lactasa exógena y disminuyen el dolor abdominal, la flatulencia o la diarrea causada por lactosa no digerida. Se ha sugerido que disminuye el colesterol sérico y mejora la absorción del calcio.

Cuadro 1. Actividad hipotética y probada de los agentes bioterapéuticos bacterianos

1. Estimula a las bifido-bacterias
 2. Protege contra la colonización de microorganismos patógenos
 3. Limita la translocación bacteriana
 4. Mejora el tránsito intestinal
 5. Desconjugación de ácidos biliares
 6. Mejora el ciclo enterohepático
 7. Mejora la degradación y la digestión de carbohidratos no digeribles
 8. Mejora la digestibilidad de la leche
 9. Disminuye el dolor abdominal, la flatulencia y la diarrea
 10. Disminuye el nivel de colesterol sérico
 11. Mejora la absorción de calcio
 12. Aumenta la síntesis de vitamina B y de las enzimas digestivas
 13. Estimula las defensas inmunológicas (como la fagocitosis)
 14. Contribuye al tratamiento y la prevención de la atopía
- Efecto antitumoral; disminuye el riesgo de cáncer gastrointestinal

Las bifidobacterias sintetizan la vitamina B y las enzimas digestivas como la caseína-fosfatasa y lisosimas. Algunas cepas estimulan la defensa inmunológica, como la fagocitosis y contribuyen al tratamiento y prevención de la atopía. Otras cepas aumentan la producción de la IgA secretora. Un área importante para futuras investigaciones sería descubrir una respuesta secretora inmune relacionada con probióticos específicos. Los probióticos también tienen actividad antitumoral y teóricamente disminuyen el riesgo de cáncer gastrointestinal ⁹.

Levaduras como agentes bioterapéuticos

Sólo se conoce un agente bioterapéutico no bacteriano: la levadura, *Saccharomyces boulardii*, antes denominada *Saccharomyces cerevisiae* Hansen CBS 5926. Es una levadura no patógena, aislada del lycheé (un cítrico) en Indochina. Se desarrolla a una temperatura de 37°C ¹⁰. Existe comercialmente en una preparación viable liofilizada (deshidratada en congelación); es la única levadura con la que se han hecho estudios doble ciego. La *S. boulardii* es diferente de la levadura del pan *Saccharomyces cerevisiae* en varios parámetros taxonómicos, metabólicos y moleculares ¹⁰; resiste la acción del ácido gástrico y la bilis y se encuentra viva en todo el sistema digestivo, cuando se

administra diariamente en forma liofilizada; dos a cinco días después, no se la detecta en las heces ¹¹.

La *S. boulardii* es resistente a los antibióticos antibacterianos ^{12,13}. La nistatina la elimina del tubo digestivo. Sin embargo, puede administrarse cuatro a seis horas después en pacientes tratados con fluconazol sin que pierda su viabilidad en el intestino ¹⁴.

Farmacodinamia. La *S. Boulardii* tiene tres propiedades: un efecto antagónico directo, un efecto antisecretor por actuar sobre la unión de las toxinas en los receptores intestinales y un efecto trófico por la estimulación de actividades enzimáticas y de los mecanismos de defensa intestinales. *In vitro* e *in vivo* tiene un efecto antagónico contra muchos patógenos como *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Shigella species*, *Salmonella typhi* ¹⁵, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* ¹⁶, *E. Histolytica* ¹⁷.

En altas concentraciones, tiene dos mecanismos de actividad antisecretora que actúan específicamente sobre la unión de las toxinas bacterianas. La *S. boulardii* produce dos proteínas, una de 54 y otra de 120 kDa; esta última no tiene actividad proteolítica y compete específicamente contra la hipersecreción inducida por *Vibrio cholerae* y *E. coli* enterotóxica reduciendo la formación de AMP cíclico en las células intestinales ¹⁸⁻²⁰. Este efecto sobre la toxina del cólera se ha demostrado tres horas después de incubación de un asa intestinal de rata ²¹, imitando las condiciones clínicas de una gastroenteritis infecciosa.

La proteína de 54 kDa es una proteasa, que actúa sobre la toxina A del *Clostridium difficile* ²⁰. La *S. boulardii* reduce significativamente la secreción de líquidos y la permeabilidad causada por la toxina A en el fleo de la rata ²⁰; *in vivo*, disminuye la mortalidad en la rata e inhibe los efectos de la toxinas A y B en la mucosa colónica humana ²¹⁻²³. En el ratón gnotobiótico, el índice de mortalidad causado por *Clostridium difficile* se redujo de acuerdo a la dosis y la viabilidad ²⁴. También tuvo un efecto dependiente de la dosis de *S. boulardii* en las células intestinales infectadas con *E. coli* enterotóxica y enteropatógena ²⁵.

Las poliaminas, como la espermina y la espermidina, aumentan considerablemente la longitud y el peso del intestino; causan una maduración acelerada de las enzimas de las microvellosidades (lactasa, sucrasa, maltasa y aminopeptidasa) e incrementan la secreción de inmunoglobulina A en los vellos y las criptas celulares de animales jóvenes ^{22,26-28}; elevan el número de transportadoras de glucosa en la membrana de los enterocitos ²⁹. La *S. boulardii*

contiene poliaminas (espermina, espermidina) y a dosis altas administrada por dos semanas causa un efecto trófico, sobre la mucosa equivalente de espermina y espermidina similar a lo que ocurre a los animales de prueba ³⁰.

No se sabe si existe un efecto estimulante sobre la adaptación intestinal en el síndrome de intestino corto, pues los informes al respecto son contradictorios ^{31,32}. Sin embargo, hay evidencia de que la administración oral de la *S. boulardii* ocho días después de una enterectomía proximal mejora la adaptación funcional del íleo remanente en ratas e incrementa la actividad de la sucrasa, la lactasa y la maltasa ³².

Es importante precisar el papel de los probióticos en la inmunidad adquirida o específica, ya que se conoce bien la inmunidad innata o inespecífica principalmente en la activación de los fagocitos. La presencia de receptores para sustancias en las células de estos microorganismos (receptores semejantes a Toll) explica dicha activación. Además, existen otros receptores en las células epiteliales, las células M y otras, que deben influir en la inmunidad adquirida para su importante función dual digestiva: por un lado, el establecimiento de tolerancia inmunológica a sustancias como los antígenos alimenticios y por otro, la respuesta inmune secretora a diversos patógenos intestinales.

La *S. boulardii* se ha probado en muchos estudios clínicos prospectivos, aleatorizados, controlados con placebo (Cuadro 2) y siempre ha mostrado importante beneficio en cada una de sus indicaciones: acorta la duración y gravedad de la gastroenteritis infecciosa aguda en niños y adultos. Esta patología es un problema de salud importante en México; es la segunda o tercera causa de mortalidad. Su prevalencia anual se estima en 665,295 casos, lo que representa el 16.2% de las consultas. La rehidratación oral dismi-

nuyó 50% o más el número de casos entre 1990 y 2000, especialmente en niños menores de cinco años. El índice de mortalidad de la gastroenteritis aguda ha permanecido entre 0.7 y 4.7% (Figura 1). Su prevención y su tratamiento son prioritarios.

En dos estudios aleatorizados, doble ciego con *Lactobacillus acidophilus* muertos por calor, uno mostró resultados negativos y el otro resultados positivos. La eficacia de la *S. boulardii* fue investigada en un estudio aleatorizado doble ciego en adultos con diarrea aguda ^{34,35}; alcanzó significado estadístico después de 48 horas, y fue obvia después de 24 horas ³⁵. Sin embargo, en muchos estudios la primera evaluación se hizo después de 48 horas. Chapoy utilizó con éxito la *S. boulardii* en un estudio controlado, pero abierto, en niños con diarrea aguda ³⁶.

El tratamiento de la deshidratación en la gastroenteritis aguda consiste en un corto período de un par de horas de rehidratación oral, seguido rápidamente por realimentación con alimentación en concentración normal. Sin embargo, una encuesta realizada a 3,000 pediatras en Europa Oriental y Occidental, mostró que menos del 25% de los pediatras siguen estos lineamientos ³⁷. Debe hacerse un esfuerzo mundial constante para aumentar el uso de la rehidratación oral.

Un estudio multicéntrico que evaluó la eficacia del *Lactobacillus*GG comparado con placebo, administrando simultáneamente rehidratación oral, acortó la duración y la gravedad de la diarrea en los niños, tanto en el grupo con gastroenteritis viral como en el grupo con cultivo negativo en las deyecciones. Sin embargo, en el grupo con diarrea con un patógeno invasivo, no hubo diferencia significativa ³⁸. Se hizo un estudio similar con la *S. boulardii* en niños venezolanos ³⁹.

Cuadro 2. Estudios clínicos aleatorizados, prospectivos, controlados con placebo con *Saccharomyces boulardii*

Referencia	Población en estudio	Indicación	Resultado clínico
42	388	Prevención de la diarrea debido a los antibióticos	< 0.001
43	180	Prevención de la diarrea debido a los antibióticos	0.038
44	193	Prevención de la diarrea debido a los antibióticos	0.03
42	69	Prevención de la diarrea debido a los antibióticos	NS
47	40	Prevención de la diarrea debido a la alimentación enteral	< 0.001
49	128	Prevención de la diarrea debido a la alimentación enteral	0.002
50	1,231	Prevención de la diarrea del viajero	< 0.001
51	3,000	Prevención de la diarrea del viajero (250 mg y 1,000 mg/día de <i>S. boulardii</i>)	0.019 y 0.005
46	124	Recurrencia de colitis por <i>C. difficile</i>	0.04
34	92	Tratamiento de la diarrea aguda en adultos	< 0.05
35	130	Tratamiento de la diarrea aguda en niños	< 0.01

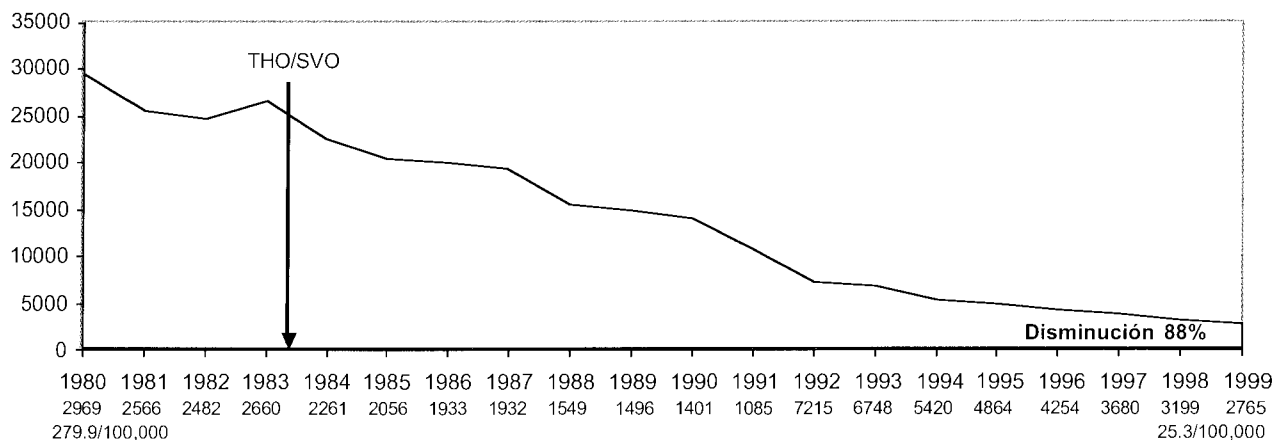


Figura 1. Mortalidad por enfermedades infecciosas intestinales. Fuente: INEGI/SSA/DGEI.

En México, el patógeno más importante causante de gastroenteritis aguda es el rotavirus; las bacterias más importantes son *E. coli*, *Salmonella* y *Shigella*. La *Giardia lamblia* es bastante común como agente infeccioso causante principalmente de diarrea crónica. Por esta razón, los microorganismos causantes de diarrea aguda y crónica en México son similares a los causantes de diarrea aguda en Venezuela y de diarrea crónica en Cuba.

La administración de la *S. bouardii* simultáneamente con rehidratación oral disminuyó considerablemente los síntomas y la duración de la gastroenteritis viral o bacteriana, con mejor resultado nutricional y menor necesidad de hospitalización.

Debido a su acción como antisecretor y su efecto antagonista para muchos patógenos, la *S. bouardii* es eficaz en las gastroenteritis agudas; incrementa el número de transportadores de glucosa, lo que facilita la rehidratación. Además, incrementa la secreción de IgA y estimula la actividad de las disacaridasas intestinales (lactasa, sacarasa y maltasa). En resumen, la administración temprana de *S. bouardii* en la gastroenteritis aguda da un índice positivo de costo/beneficio.

La *S. bouardii* también es eficaz en el tratamiento de la gastroenteritis infecciosa crónica, especialmente la causada por *Giardia lamblia*⁴⁰.

La diarrea propiciada por antibióticos ocurre entre 10 y 18% de los niños tratados con amoxicilina o amoxicilina-clavulanato para otitis media⁴¹. La eficacia de la *S. bouardii* en la prevención de la diarrea por el uso de antibióticos se ha demostrado en varios estudios clínicos^{42,43}, pero resultó contraindicado en un estudio⁴⁵. La *S. bouardii* es espe-

cialmente eficaz en la colitis por *Clostridium difficile*, la forma más severa de diarrea debida al uso de antibióticos. La adición de la *S. bouardii* durante un mes a la terapia antibiótica estándar (vancomicina, metronidazol o ambos) para la infección por *C. difficile* reduce significativamente el número de recaídas⁴⁶.

La *S. bouardii* también es eficaz en la prevención de la diarrea asociada a la alimentación enteral⁴⁷⁻⁴⁹ y de la diarrea del viajero^{50,51}. En un estudio aleatorizado, doble ciego en 35 pacientes con SIDA y diarrea crónica, ésta desapareció en el 61% de los casos después de una semana de tratamiento con la *S. Bouardii*; en cambio sólo mejoró en 12% en el grupo que recibió placebo⁵². Por último, es importante, el interés en la prevención de recaídas de la enfermedad de Crohn con agentes bioterapéuticos. Comparado con placebo, la *S. bouardii* redujo significativamente las recaídas en pacientes que se encontraban en remisión.

Efectos secundarios

La seguridad de la *S. bouardii* se ha investigado en modelos animales y en estudios aleatorizados y doble ciego. En ratones que recibieron 5% de *S. bouardii* durante 70 días en el agua de beber, no se observó su eliminación del tubo gastrointestinal; no se halló en los órganos (hígado, riñones, pulmones y corazón) ni en los ganglios linfáticos mesentéricos⁵⁵. En un modelo de animal inmunodeprimido (prednisolona y descontaminación con antibióticos) se detectó en muy bajas concentraciones en los ganglios linfáticos mesentéricos, pero no en el hígado, bazo o riñones⁵⁶. Sí estuvo presente en la mucosa gastrointestinal infectada por rotavirus de ratones seronegativos BALB/c⁵⁷. Fue admi-

nistrada a más de 40 pacientes con SIDA sin efectos secundarios serios^{52,58}.

En el curso de diez años, se han prescrito millones de tratamientos con *S. boulardii*, y sólo hubo unos cuantos casos de funguemia⁵⁹⁻⁶⁷ en pacientes con un catéter venoso central. Esto sugiere que la fuente de la infección fue exógena no obstante que habrían recibido dosis altas de *S. boulardii*. Los pacientes se recuperaron después de tratamiento antimicótico. Por lo tanto se recomienda un manejo cuidadoso de *S. boulardii* en pacientes con catéter venoso central.

En otro estudio los pacientes presentaron constipación e incremento de la sed⁴⁶. No hubo otros efectos secundarios. No se han informado casos de funguemia en pacientes ambulatorios. Se han descrito casos esporádicos de septicemia e infecciones orgánicas (absceso hepático, meningitis, neumonía, artritis, etc.) por el uso de agentes bioterapéuticos aun en pacientes ambulatorios⁶⁸⁻⁸². Los lactobacilos pueden causar acidosis metabólica en niños con síndrome de intestino corto. Por definición, los agentes bioterapéuticos bacterianos deben ser resistentes a los antibióticos más comúnmente usados, y hay la posibilidad de transferir esta resistencia a algunos microorganismos patógenos de la flora intestinal del huésped. Este patrón de resistencia puede ser transferido de un huésped a otro. No se han informado complicaciones infecciosas con las cepas probióticas de alimentos comercializados que utilizan leche como vehículo.

Conclusiones

Los alimentos y los suplementos alimenticios enriquecidos con microorganismos forman parte de una tendencia reciente que promueve la comida saludable. Aunque en principio no existe nada en contra de esta tendencia "ecológica", se debe considerar: 1° Que muchos de estos microorganismos no sobreviven al contacto con ácido, bilis y antibióticos; 2° que si fueran resistentes a los antibióticos, su seguridad necesitaría ser evaluada seriamente por el peligro de transferir esta resistencia intrínseca a la microflora autóctona o a los gérmenes patógenos.

La evaluación crítica de la eficacia de los agentes bioterapéuticos es un reto continuo ya que se han empleado muchos microorganismos con diferentes indicaciones, diseños de estudios, composición de medicamentos y en diferentes combinaciones. Muchos de los estudios carecen de una metodología discutible; (abiertos, controlados sin un placebo, número demasiado pequeño de pacientes, etc.).

En otros estudios las dosis administradas son mucho mayores a las recomendadas actualmente. En los relacionados con diarrea, la definición de esta patología es demasiado vaga. Tampoco se ha probado que los agentes bioterapéuticos normalicen la microflora intestinal, incluso cuando se haya acortado la duración de la diarrea y se hayan demostrado sus efectos farmacológicos. Aunque algunos estudios *in vitro* han dado resultados muy interesantes, el beneficio clínico de muchos prebióticos bacterianos frecuentemente no se pudo demostrar *in vivo*. Cuando se han utilizado los microorganismos en forma preventiva, parece lógico evaluar primero los efectos de los microorganismos normales en la microflora intestinal humana. Sin embargo, no hay evidencia científica para este razonamiento. La coordinación de la administración y los vehículos (tipo de alimentos) utilizados para la administración de los microorganismos puede determinar el éxito.

Los resultados de estudios clínicos con uno de los probióticos bacterianos *L. rhamnosus* cepa GG y con la levadura *S. boulardii* demostraron casi sistemáticamente un beneficio clínico, lo que sugiere que hasta ahora sólo estos dos microorganismos parecen responder a la definición de un agente bioterapéutico.

La eficacia de cada microorganismo debe demostrarse en estudios doble ciego, aleatorizados, bien diseñados para cada indicación. Es esencial que los microorganismos sean administrados en la misma composición y concentración con las que fueron comercializados. La eficacia clínica y la seguridad necesitan demostrarse antes de recomendar su uso a gran escala. Las consideraciones sobre seguridad deben tomarse en cuenta al momento de introducir nuevas especies o cepas. Si los probióticos bacterianos fuerzan a ser utilizados en gran escala en el futuro, deberá investigarse rigurosamente el posible riesgo de la transferencia de la resistencia natural eventual, pero sobre todo, el riesgo de la resistencia adquirida a muchos antibióticos. Se deben desarrollar métodos de investigación y selección ideales para las nuevas cepas con propiedades potenciales similares o superiores a los de los actuales probióticos que se emplean con éxito.

Los interesados en las Referencias Bibliográficas pueden solicitarlas al Dr. Jaime Ramírez Mayans, Jefe División de Medicina. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 56 06 49 81