



Rebiot I

Lactobacillus paracasei (L. CASEI 431®) / Vitamina B₆

Bifidobacterium lactis (BB-12®) / Vitamina B₁₂

Solución Ingerible

MONOGRAFÍA



columbia

Vanguardia en el desarrollo de probióticos para la salud de la microbiota.

Monografía

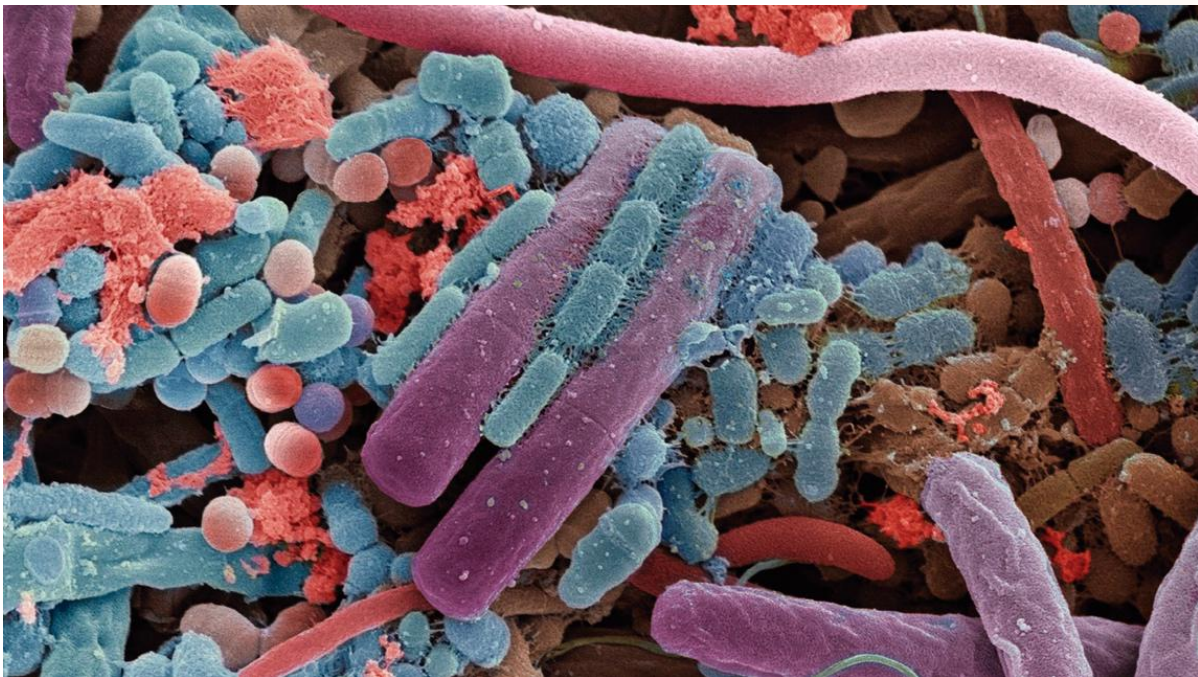
REBIOT I

- 1.- Introducción
- 2.- Un vistazo a la historia
- 3.- El microbioma y la microbiota
- 4.- Los probióticos
- 5.- Géneros, especies y cepas utilizados como probióticos
- 6.- Probióticos verdaderos
- 7.- Mecanismo de acción de los probióticos
- 8.- Eficacia de la BB-12®
- 9.- *Lactobacillus casei* LC-431®
- 10.- Características y Mecanismos de la Cepa
 - 10.1 Hidrolasa de Sal Biliar
 - 10.2 Inhibición de Patógenos
 - 10.3 Mejoramiento de la Función de Barrera
 - 10.4 Regulación inmune
- 11.- Funciones de la Vitamina 6 (piridoxina) y Vitamina B₁₂ (cobalamina)
- 12.- Eficacia
 - 12.1 Eficacia Comprobada
 - 12.2 Función Inmune
 - 12.2.1 Infecciones Respiratorias
- 13.- Rebiot I
- 14.- Conclusión
- 15.-Referencias



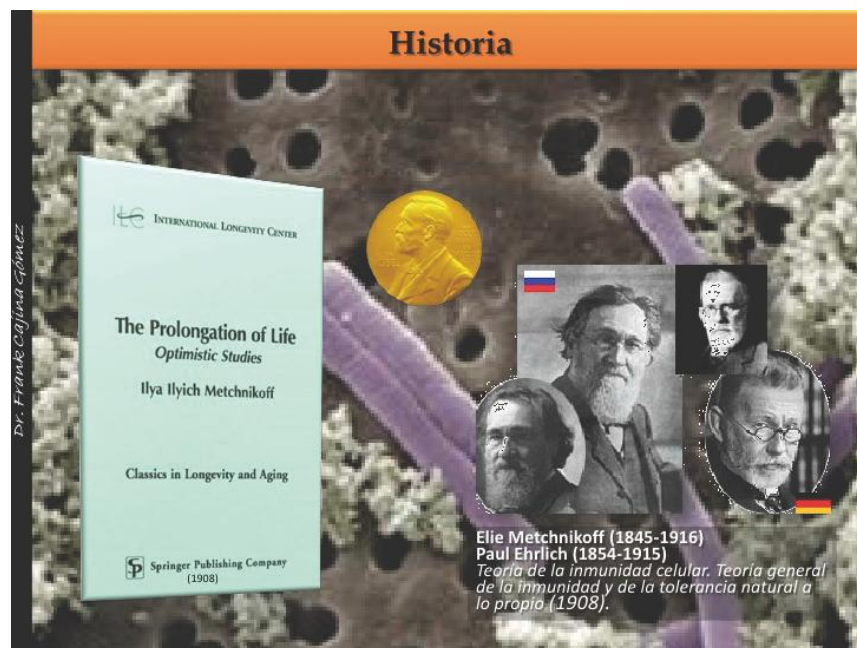
1.- Introducción

Los probióticos, considerados como microorganismos vivos que benefician la salud, son usados con frecuencia en la práctica clínica. Existen evidencias consistentes de que el uso de probióticos puede prevenir o ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades, particularmente en trastornos gastrointestinales, tanto en adultos como en niños. La mayoría de los gastroenterólogos en México y a nivel mundial recomienda el uso de probióticos. Sin embargo, en la práctica clínica el médico se enfrenta a una amplia variedad de productos comerciales con diferentes presentaciones (cápsulas, tabletas, sobres, ampolletas, alimentos, suplementos, fórmulas lácteas, entre otras), con dosis y composiciones microbianas variables que hacen difícil la elección de un probiótico. Aunque se han publicado diversas guías sobre el uso de probióticos, estas son poco conocidas por el especialista en México¹.



2.- Historia

Hace más de un siglo, Elie Metchnikoff, postuló que las bacterias ácido-lácticas (BAL) eran beneficiosas para la salud, y capaces de promover la longevidad. Metchnikoff sugirió que la “autointoxicación intestinal” y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos — que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles, y amoníaco derivados de la digestión proteica — por microbios útiles. Diseñó una dieta con leche fermentada con una bacteria a la que bautizó “Bacilo búlgaro.” Este concepto siguió evolucionando. Frecuentemente, los trastornos del tracto intestinal eran tratados con bacteria no patogénicas viables para modificar o sustituir la microbiota intestinal. En 1917, antes de que Alexander Fleming descubriera la penicilina, el científico alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patogénica de Escherichia coli a partir de las heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no presentó enterocolitis durante un brote severo de shigellosis. Esa cepa resultó ser Escherichia coli cepa Nissle 1917, y constituye uno de los pocos ejemplos de un probiótico que no es BAL².



Estos fueron los primeros predecesores en un campo científico que ha florecido. Hoy, una búsqueda de ensayos clínicos en humanos en PubMed muestra que se han publicado más de 1500 ensayos sobre probióticos y cerca de 350 sobre prebióticos. Si bien estos estudios son heterogéneos en relación con la o las cepas, los prebióticos analizados, y las poblaciones incluidas, la evidencia acumulada respalda la opinión que los beneficios son mensurables en muchos parámetros².

3.- El microbioma y la microbiota

El cuerpo humano consta de más de 10 billones de células codificadas por 23,000 genes humanos. Sin embargo, somos superados en número por el microbioma, las bacterias que viven dentro y fuera de nosotros. El microbioma se compone de más de 500 especies distintas y cuenta con cerca de 100 billones de células codificadas por más de 3 millones de genes no humanos diferentes. No es de sorprender que el microbioma juegue un papel muy importante en la salud humana a través de la interacción íntima con nuestro cuerpo. Las bacterias que viven en el intestino (microbiota gastrointestinal) constituyen la mayor parte del microbioma humano³.



La investigación científica sobre la microbiota gastrointestinal, los probióticos (bacterias benéficas) y los prebióticos (alimentos que promueven el desarrollo y crecimiento de los probióticos), ha aumentado significativamente en el nuevo milenio. Su interacción ha ganado mucha importancia puesto que se ha demostrado que los probióticos y los prebióticos desempeñan un papel primordial en diversas áreas de la salud, sobre todo en la gastrointestinal y en el sistema inmune, áreas en las que se ha llevado a cabo una mayor investigación sobre ellos³.

4.- Los probióticos

Definición

La definición original de probióticos surgió de una consulta a expertos internacionales convocados por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001. Desde entonces ha sido la definición más utilizada a nivel mundial. Recientemente la Asociación Científica Internacional para Prebióticos y Probióticos (ISAPP por sus siglas en inglés) publicó un documento de consenso para el uso apropiado del término probiótico en el cual se mantiene la definición propuesta de la FAO/OMS con mínimos cambios gramaticales y esta es la que decidió adoptar el grupo mexicano de consenso sobre probióticos. Esta definición enfatiza 3 características de los probióticos: la viabilidad de los microorganismos, el número o cantidad de estos y los efectos beneficiosos demostrados en la salud del hospedero¹.

5.- Géneros, especies y cepas utilizadas como probióticos

Existe un acuerdo en que los probióticos deben denominarse de acuerdo con el Código Internacional de Nomenclatura y la clasificación de los organismos procariotas. La identificación de un probiótico debe incluir¹:

- **Género: se refiere a un grupo de especies de microorganismos con cualidades similares como características físicas, productos o requerimientos metabólicos**



- **Especie:** es un grupo de cepas que comparten numerosas propiedades estables
- **Cepa:** es una población de microorganismos que descienden de una única célula o de un aislamiento en cultivo puro

La importancia de conocer la nomenclatura de una cepa probiótica radica en que los beneficios para la salud de los probióticos son específicos para cada especie¹.

Los productos farmacéuticos, alimentos, suplementos, fórmulas infantiles o consorcios bacterianos que definen el contenido microbiano de cepas específicas pueden ser considerados como probióticos. Los alimentos fermentados que no definen el contenido microbiano y el consorcio bacteriano del trasplante de microbiota fecal no son considerados como probióticos.

La ISAPP (Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos) en el consenso publicado sobre el uso del término probiótico hace las siguientes consideraciones¹.

Establece que si un alimento cuenta con un nivel de 1×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) por porción de bacterias reconocidas como probióticos, se puede considerar como que «contiene probióticos». En cambio, establece que alimentos y suplementos alimenticios que contienen microbios potencialmente benéficos, que no cubren este requisito, deben considerarse como alimentos que «contienen cultivos de bacterias vivas y activas», pero no deben llamarse probióticos¹.

6.- Probióticos verdaderos

Los probióticos se derivan del griego y significa "a favor de la vida" en oposición a los antibióticos, que significan "contra la vida". Los probióticos se



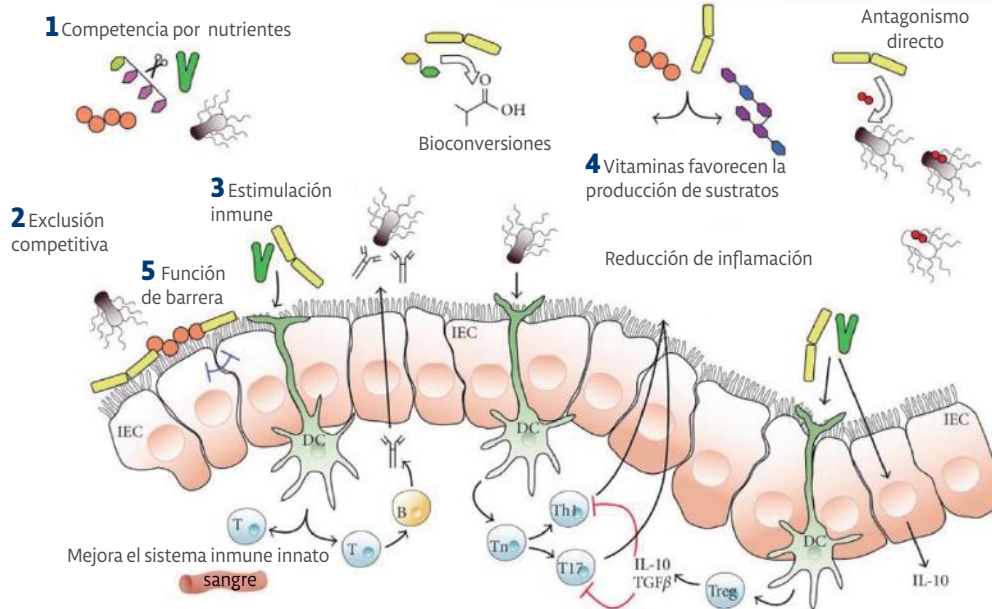
definen como "microorganismos vivos, que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped". A partir de esta definición, es evidente que un verdadero probiótico deba cumplir con ciertos requisitos³.

- ✓ **En primer lugar, los probióticos deben ser microorganismos y deben estar vivos al momento de ser ingeridos. Actualmente, la mayoría de los probióticos son bacterias pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*³.**
- ✓ **En segundo lugar, necesitan ser ingeridos en una dosis lo suficientemente alta como para causar un efecto. La dosificación recomendada para ser eficaz deberá estar basada y estrechamente relacionada con documentación clínica³.**
- ✓ **En tercer lugar, para poder considerarse un probiótico, los microorganismos vivos ingeridos deberán tener un efecto benéfico para el huésped. Es importante señalar que el efecto benéfico de los diversos probióticos es específico para cada cepa y no puede considerarse general para las diferentes especies de probióticos³.**

7.- Mecanismo de acción de los probióticos

A continuación se muestran los mecanismos potenciales o conocidos por los cuales las bacterias probióticas pueden afectar a la microbiota. Estos mecanismos incluyen **(1)** competencia por ingredientes dietéticos como sustratos de crecimiento, **(2)** bioconversión de, por ejemplo, azúcares en productos de fermentación con propiedades inhibitoras, **(3)** producción de sustratos de crecimiento, por ejemplo, EPS o vitaminas, para otras bacterias, **(4)** bacterianas transgénicas, **(5)** exclusión competitiva para sitios de unión, **(6)** mejora de la función barrera, **(7)** reducción de la inflamación, alterando las propiedades intestinales para la colonización y persistencia dentro y **(8)** estimulación de la respuesta inmune innata⁴.





IL interleucina, DC: células dendríticas, T: células T, B células B, TGF Factor de crecimiento transformador.

8.- Eficacia de la BB-12®

8.1. Eficacia probada

La BB-12® es la bifidobacteria probiótica más documentada del mundo. Se describe en más de 300 publicaciones científicas, de las cuales más de 130 provienen de estudios clínicos en humanos. La BB-12® ha sido probada en estudios clínicos por más de 25 años (desde 1987 por Black, et al), incluyendo pacientes desde bebés prematuros hasta ancianos, administrándose en dosis de hasta 100.000 millones de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por día³.

Para que un probiótico pueda denominarse como tal, es un requisito que su efecto benéfico en el huésped se haya documentado previamente en estudios clínicos. La BB-12® ha demostrado su efecto benéfico tanto en la salud gastrointestinal como en el sistema inmune en numerosos estudios clínicos³.



9.- *Lactobacillus casei* LC-431

9.1 Taxonomía

Lactobacillus se refiere al género de bacterias productoras de ácido láctico, Grampositivas, no formadoras de esporas, no móviles y anaerobias facultativas. Los *Lactobacillus* constituyen la parte principal del grupo de bacterias del ácido láctico. Son componentes comunes de la microbiota humana indígena tanto en el tracto intestinal como en el vaginal⁵. El *Lactobacillus*, L. CASEI 431® es una bacteria catalasa negativa en forma de bastón. Esta cepa fue identificada como un *Lactobacillus paracasei* utilizando métodos moleculares y fenotípicos. Siguiendo la taxonomía actual, el L. CASEI 431® se identifica como *Lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei* y ha sido catalogada en la Colección Americana de Tipos de Cultivos (American Type Culture Collection) como ATCC55544⁵.

9.2 Origen y Selección

El L. CASEI 431® se aisló originalmente de las heces de un niño sano. Ha sido utilizado ampliamente por la industria láctea mostrando buenas propiedades de supervivencia en los productos lácteos fermentados, al igual que como producto liofilizado en los suplementos alimenticios⁵.

9.3 El Genoma

La información oculta en el genoma de una cepa de bacterias es fundamental para la caracterización completa de la cepa y para una exploración exhaustiva de sus mecanismos y de su potencial como probiótico. Un uso importante de la información de la secuencia del genoma es que permite una comparación con los genomas de otros organismos. En base a esto, está claro que el L. CASEI 431® es una cepa única que se puede distinguir de todas las demás cepas en el mercado, incluyendo las cepas que están tan estrechamente relacionadas que tienen huellas digitales de ADN casi idénticas. Otro uso es confirmar la ausencia de genes transmisibles de resistencia a antibióticos y factores de virulencia, las cuales son características indeseables en los probióticos. La



secuencia del genoma del L. CASEI 431® se ha analizado por un método que confirma la ausencia de genes pertenecientes a cualquiera de estas categorías indeseables⁵.

10.- Características y Mecanismos de la Cepa

10.1 Hidrolasa de Sal Biliar

El paso a través del tracto gastrointestinal implica diferentes desafíos para los probióticos vivos. Después del duro y ácido ambiente gástrico, las sales biliares del intestino delgado presentan el siguiente reto. El L. CASEI 431® contiene el gen que codifica la sal hidrolasa de la sal biliar, una enzima que es importante para hacer frente a las altas concentraciones de sal biliar en el intestino delgado. Tener dicha enzima lista para la acción proporciona una ventaja para la célula, ya que permite una respuesta rápida a las altas concentraciones de sal biliar y, por lo tanto, facilita su paso seguro desde el intestino delgado al intestino grueso. Estos datos sugieren que el L. CASEI 431® está bien equipado para soportar este paso crítico por el tracto gastrointestinal⁵.

10.2 Inhibición de Patógenos

Los patógenos son microorganismos que pueden causar enfermedades en su huésped. Uno de los mecanismos principales de los probióticos es su capacidad para inhibirlos. La capacidad del L. CASEI 431® solo o en combinación con *L. acidophilus* para inhibir el crecimiento de *Shigella sonnei* se demostró en un estudio *in vitro*. En un caldo inoculado simultáneamente con L. CASEI 431®, *L. acidophilus* y *S. sonnei*, la inhibición comenzó a las 6 horas y la fase de muerte a las nueve horas. La mayor inhibición fue lograda por la mezcla de L. CASEI 431® + *L. acidophilus* (70% a las 6 horas) en comparación con L. CASEI 431® solo (43%) y *L. acidophilus* solo (35%). A las 14 horas, la inhibición por L. CASEI 431® + *L. acidophilus* fue del 91%. La mayor inhibición se logró cuando la relación de patógeno a lactobacilos fue de 1:1,000. Al permitir primero el crecimiento de los lactobacilos y después agregar el *S. sonnei*, los números de *S. sonnei* disminuyeron inmediatamente⁵.



Las sustancias inhibitorias pueden ser extracelulares y difusibles, y no solo ser ácidas. El L. CASEI 431® puede usarse para inhibir el crecimiento del *S. sonnei*, que es uno de los patógenos identificados con mayor frecuencia en niños con enfermedades entéricas que van desde la diarrea leve hasta la disentería severa⁶.

En varios estudios *in vitro*, se estudió el efecto inhibitor del L. CASEI 431® y el *L. acidophilus* sobre el crecimiento de diferentes patógenos, incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*. Tanto el L. CASEI 431® como el *L. acidophilus* exhibieron actividad antibacteriana contra todos los patógenos probados. Cuando se utilizó un cultivo mixto, la fase exponencial de *E. coli* se acortó marcadamente, comenzando la declinación a las nueve horas en comparación con las más de 24 horas de fase estacionaria en cultivo puro. Se encontraron resultados similares cuando se estudiaron los otros patógenos. Después de 24 horas de incubación en el caldo de cultivo, no se recuperaron patógenos viables de los cultivos mixtos, pero se encontró que las bacterias probióticas crecieron. La inhibición no se debió solo al pH, porque la adición de diferentes ácidos orgánicos a los medios de cultivo no inhibió su crecimiento normal. La acción antibacteriana probablemente se debió a una combinación de factores que incluyen el mejoramiento de la respuesta inmune y a la producción de sustancias antimicrobianas, como el peróxido de hidrógeno. El L. CASEI 431® y el *L. acidophilus* en este estudio pueden considerarse un posible tratamiento bioterapéutico en pacientes infectados con ciertos patógenos intestinales, y también en el restablecimiento de una microbiota intestinal normal después de los tratamientos con antibióticos⁶.

"L. CASEI 431® demostró una alta inhibición contra *S. sonnei* " "El L. CASEI 431® es capaz de inhibir importantes patógenos gastrointestinales"⁵.

El L. CASEI 431® demostró una alta inhibición contra *S. sonnei* (solo y en combinación con *L. acidophilus*) y un bajo efecto inhibitorio sobre *L.*



monocytogenes, *B. cereus*, *S. flexneri* e *Y. enterocolitica*. En este estudio no tuvo efecto sobre *E. coli*, *S. aureus* y *S. typhimurium*⁵.

En conclusión, estos estudios demuestran que el L. CASEI- 431® es capaz de inhibir importantes patógenos gastrointestinales mediante la disminución del pH, la producción de sustancias antimicrobianas y la mejora de la respuesta inmune⁵.

10.3 Mejoramiento de la Función de Barrera

El mejoramiento de la función barrera es uno de los mecanismos centrales y generalmente aceptados de los probióticos. El mantener intactas y funcionales a la mucosa y al revestimiento de células epiteliales del tracto gastrointestinal es fundamental para permanecer saludables y en forma. Una investigación realizada con monocapas de células epiteliales Caco-2 diferenciadas indica que la función de barrera se mantiene en presencia del L. CASEI 431® viable⁵.

10.4 Regulación inmune

Al nacimiento, el recién nacido cuenta con un sistema inmunitario completo, pero relativamente inmaduro, reflejo de la inmadurez de los mediadores y efectores de la respuesta inmunitaria. En este proceso de maduración los microorganismos comensales juegan un papel clave, constituyen uno de los primeros estímulos inmunogénicos que el neonato enfrenta, y su reconocimiento corre a cargo de receptores presentes en las células del sistema inmunitario inespecífico, fundamentalmente: células dendríticas (CD) y macrófagos, que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) expresados por las bacterias, virus y hongos que componen la microbiota. Los *toll like receptor* (TLR) constituyen los receptores encargados de este reconocimiento, tras el cual se activan una serie de señales bioquímicas en el interior de las CD y los macrófagos que conducen a la tolerancia inmunitaria, es decir, a la ausencia de respuesta inmune frente a microorganismos comensales. La magnitud y calidad de esta respuesta depende del tipo de microorganismo, concentración y microambiente⁷.



En este proceso se involucra, además, la acción de citocinas, que actúan como mediadores de la respuesta inmune. Estas son proteínas secretadas por las células del sistema inmunitario. Las citocinas preferencialmente involucradas en este proceso de regulación son: el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la interleucina 10 (IL-10). La tolerancia inmunitaria es esencial frente a inmunógenos dietéticos y microorganismos comensales⁷.

El L. CASEI 431® ha demostrado que influye en el sistema inmune al modular funciones como la fagocitosis y la producción de anticuerpos y citoquinas⁵.

11.- Funciones de la Vitamina 6 (piridoxina) y Vitamina B12 (cobalamina)

La vitamina B₆, presenta múltiples funciones, entre las que se destacan:⁸

- ✓ Regulación del metabolismo de grasas y proteínas.
- ✓ Interviene en la formación de hemoglobina, anticuerpos y en la síntesis de ADN y ARN.
- ✓ Es necesaria en el proceso de conversión de triptófano en niacina y serotonina.
- ✓ Está relacionada con la función cognitiva, ya que ayuda a mantener el funcionamiento de las células nerviosas, **la función inmunitaria** y la actividad de las hormonas esteroideas.

La vitamina B₁₂ tiene diversos efectos sobre los procesos biológicos in vivo. Es bien sabido que la anemia megaloblástica y las alteraciones nerviosas periféricas son causadas por la falta de vit. B₁₂. En el sistema inmune, se ha informado un papel importante de vit. B₁₂. vit. B₁₂ mejoró las respuestas proliferativas de las células T a la concanavalina A (ConA) y la síntesis de inmunoglobulinas de las células B. Se ha informado que la deficiencia de vit. B₁₂ causa la supresión de las respuestas inmunitarias protectoras frente a virus y bacterias.

En la inmunidad humana, se han encontrado pacientes con trastornos de deficiencia de vitamina B₁₂, como la anemia megaloblástica, y ha sido posible



observar el cambio de los parámetros inmunológicos después de la administración de esta vitamina en dichos pacientes. Se han reportado algunas investigaciones y reportes de casos de anormalidades inmunológicas en pacientes con anemia megaloblástica deficiente en vit. B₁₂⁹.

12.- Eficacia

12.1 Eficacia Comprobada

Se ha demostrado que el L. CASEI 431® influye benéficamente en la salud gastrointestinal y en el sistema inmune. El L. CASEI 431® ha sido probado en más de 20 estudios clínicos, con pacientes desde los cinco meses de edad, en dosis de hasta 50 mil millones de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por día. Además de los datos clínicos en humanos, también se han llevado a cabo estudios sobre el L. CASEI 431® en animales. En la literatura, el L. CASEI 431® también se conoce como *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CRL-431 o *Lactobacillus casei* CRL-431⁵.

12.2 Función Inmune

12.2.1 Infecciones Respiratorias

El L. CASEI 431® ha demostrado que influye en el sistema inmune al modular funciones como la fagocitosis y la producción de anticuerpos y citoquinas. Las Inmunoglobulinas (Ig) son parte de las respuestas inmunes específicas del cuerpo humano.

La IgA se asocia principalmente con la inmunidad de la mucosa, funcionando como defensa local contra bacterias, virus, toxinas y alérgenos; y la IgM e IgG son inmunoglobulinas activas en la respuesta inmune sistémica. Para investigar el efecto de los probióticos en el sistema inmune, se utilizó un modelo de vacuna en un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, llevado a cabo en 1104 voluntarios sanos. El modelo utilizó una vacuna contra la influenza para desencadenar una respuesta inmune, y de ese modo se pudo medir el efecto sobre el sistema inmune humoral. A los participantes se les administró un mínimo de mil millones de UFC/día de L. CASEI 431® o un placebo, en una bebida acidificada a



base de leche durante seis semanas. El estudio se realizó con un estricto control de calidad en dos centros diferentes. No se detectaron problemas de calidad y el cumplimiento del protocolo por parte de los pacientes fue del 99.9% en ambos grupos. No se detectó ningún efecto en las tasas de seroprotección y seroconversión, en los niveles de títulos de anticuerpos ni en la respuesta de anticuerpos específicos de la mucosa. Sin embargo, en los resultados clínicos finales, el L. CASEI 431® redujo la duración de los síntomas del resfriado común y de la influenza en la semana 4-6 del grupo probiótico en comparación con el grupo placebo. Además, los pacientes del grupo L. CASEI 431® necesitaron menos antibióticos y menos consultas médicas posteriores que los del grupo placebo¹⁰.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos investigó la capacidad de *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* (BB-12) para modular el sistema inmune utilizando un modelo de vacunación en sujetos sanos, a los que se les administró un mínimo de 10⁹ unidades formadoras de colonias de BB-12 (cápsula) o un placebo, una vez al día durante 6 semanas.

Después de 2 semanas, se administró una vacuna contra la influenza estacional. Se recogieron muestras de plasma y saliva al inicio del estudio y después de 6 semanas para el análisis de anticuerpos, citocinas y parámetros de la respuesta inmune innata. Los cambios con respecto a las condiciones basales en la IgG plasmática específica de la vacuna, IgG1 e IgG3 fueron significativamente mayores en el grupo tratado con probiótico vs. el grupo placebo. El número de sujetos que obtuvieron un aumento sustancial de IgG específica (definido como ≥ 2 veces superior al valor inicial) fue significativamente mayor en el grupo con probiótico vs. placebo (BB-12, $p < 0.001$ para IgG, IgG1 e IgG3), y se observaron aumentos de IgA secretora específicos de vacuna en saliva significativamente mayores a la media de veces en el grupo tratado con BB12 vs. placebo (BB-12, $p=0.017$) (Figura 1). Se observaron resultados similares para las concentraciones totales de anticuerpos. No se encontraron diferencias para las citocinas plasmáticas o los parámetros de la respuesta inmune innata. Estos datos muestran



que la suplementación con BB-12 puede ser un medio eficaz para mejorar la función inmune al desafío al aumentar las respuestas inmunitarias sistémicas y de las mucosas¹¹.

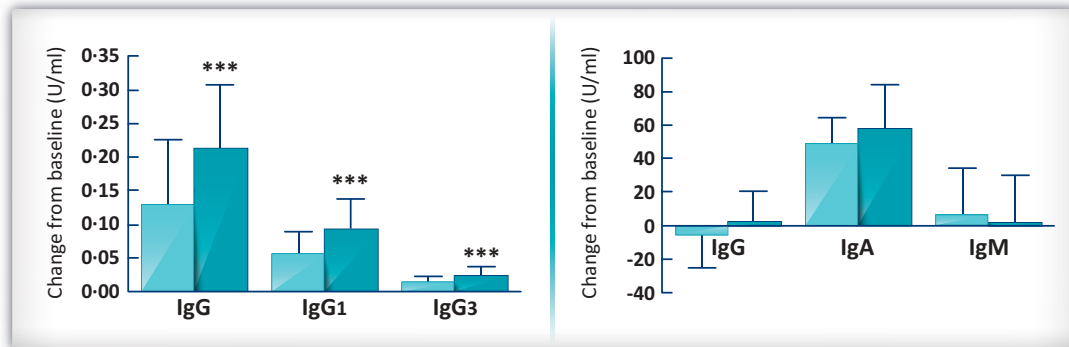


Figura 1. Cambios desde la basal (U / ml) en IgG, IgG1 e IgG3 plasmáticas específicas de vacuna, y en las IgG, IgA e IgM salivales específicas de vacuna, tanto para el grupo tratado con *Bifidobacterium animalis ssp* (BB-12.), como para el grupo con placebo (placebo), dos semanas antes y 4 semanas después de la vacunación contra la influenza estacional. Los valores son medios para la población de intención de tratar, con desviaciones estándar representadas por barras verticales. ** Los valores medios fueron significativamente diferentes de los del grupo placebo (ANOVA con la edad, el sexo y el valor de referencia como covariables; $p=0.01$). *** Los valores medios fueron significativamente diferentes de los del grupo placebo (ANOVA con edad, sexo y valor de referencia como covariables; $p<0.001$).

Los resultados del presente estudio muestran que el consumo de cualquiera de las cepas probióticas BB-12® o L. casei 431® aumenta significativamente la respuesta inmune específica del antígeno en individuos sanos que reciben una vacuna contra la influenza estacional. La obtención y el fortalecimiento de los mecanismos efectores múltiples y complementarios demostrados en el presente estudio, se consideran asociados con una protección óptima contra los patógenos transmitidos por la mucosa, como el virus de la influenza estacional. Los datos también confirmaron que la suplementación dietética con estas dos cepas probióticas resulta en la obtención de respuestas específicas del antígeno solo y no en una activación inmune generalizada potencialmente dañina, como lo demuestra la falta de efecto en los títulos plasmáticos de anticuerpos específicos del tétanos. La suplementación dietética con BB-12® o L. casei 431® **puede ser un**

medio seguro y efectivo para mejorar la función inmune al aumentar la respuesta a los retos¹¹.

Se ha demostrado que *L. casei* es eficaz para regular la activación de la coagulación y la inhibición de la fibrinólisis durante la infección, lo que lleva a una disminución de los depósitos de fibrina en el pulmón. Este efecto protector de *L. casei* estaría mediado por la inducción de niveles más altos de IL-4 e IL-10 que podrían regular los efectos antiinflamatorios, procoagulantes y antifibrinolíticos de TNF- α , IL-1 β e IL-6¹².

Este estudio examinó los efectos de la administración oral de *Lactobacillus casei* CRL 431 (*L. casei*) sobre la activación de los sistemas de coagulación y fibrinolíticos, así como sus inhibidores, durante una infección experimental por *Streptococcus pneumoniae*¹².

Se observó que la membrana alveolocapilar estaba dañada y el sistema de coagulación activado por la infección. Como consecuencia, en los cortes histológicos de pulmón se encontraron depósitos de fibrinógeno, niveles elevados de complejo trombina-antitrombina (TATc) en el lavado broncoalveolar (BAL) y plasma, disminución de la actividad de protrombina (PT) y valores prolongados de la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). En el plasma, el factor VII (FVII) y el factor X (FX) disminuyeron, mientras que el fibrinógeno (F) y el factor VIII (FVIII) aumentaron. Los bajos niveles de proteína C (PC) en el BAL y el plasma demostraron daño en la actividad inhibidora. Los animales infectados mostraron una actividad fibrinolítica reducida, evidenciada por un aumento en el inhibidor-1 de activación del plasminógeno (PAI-1) en el BAL y el plasma. El patógeno indujo un aumento de TNF- α , IL-1 β e IL-6 en BAL y suero unas pocas horas después de la provocación, seguido de una disminución significativa hasta el final del período analizado. Las IL-4 e IL-10 en BAL y suero también se aumentaron, especialmente al final del experimento¹².



Los animales tratados con *L. casei* mostraron una recuperación de la membrana alveolocapilar, menores depósitos de fibrinógeno en el pulmón y disminución en los niveles de TATc. La prueba de APTT y la actividad de PT, FVII y FX se normalizaron. Durante todo el experimento, el grupo *L. casei* mostró niveles de F más bajos que el control. En el presente estudio, no se detectó ningún efecto de *L. casei* sobre la recuperación de la actividad inhibidora; sin embargo, *L. casei* fue eficaz en la reducción de los niveles de PAI-1 en BAL y en el aumento de la concentración de IL antiinflamatoria¹².

Otro estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, se llevó a cabo para investigar el efecto del L. CASEI 431® sobre la respuesta inmune al enterovirus, utilizando la prueba de neutralización oral del virus de la poliomelitis (vacuna de la polio) en 66 jóvenes sanos. Los voluntarios fueron aleatorizados para recibir 100 g/día de leche acidificada como placebo (sin probióticos) o con 10 mil millones de UFC/día de L. CASEI 431® por más de cinco semanas. La vacunación contra la polio, utilizando tres serotipos, se administró el día ocho.

En los resultados, se demostró que el L. CASEI 431® aumentó los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la polio e indujo un aumento significativo en la IgM específica (serotipo 2) en comparación con el grupo placebo⁵.



13.- Rebiot I

Marca: Rebiot I

Sustancias:

- *Lactobacillus paracasei* (L. Casei 431).
- *Bifidobacterium lactis* (BB-12).
- Vitamina B₆.
- Vitamina B₁₂.

Presentación: Solución ingerible (frasco) sabor naranja.

Composición:

GÉNERO	ESPECIE	CEPA	UFC
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactis</i>	BB-12	1,000 millones (1 X10 ⁹)
<i>Lactobacillus</i>	<i>Casei</i>	L. Casei 431	1,000 millones (1 X10 ⁹)

Vitamina B₆.

Vitamina B₁₂.

Indicaciones:

- Modula el sistema inmune.
- Impide la proliferación de patógenos.
- Coadyuvante en el tratamiento y prevención de infecciones respiratorias.
- Aumenta al doble los niveles de anticuerpos, como la IgG y la IgA.
- Reduce la duración y los síntomas del resfriado común.

Dosis y vía de administración:

1 frasco al día por 7 días.



columbia

Vanguardia en el desarrollo de probióticos
para la salud de la microbiota.

14.- Conclusión

En conclusión, estos estudios demuestran que los suplementos alimenticios con L. CASEI 431® y BB-12®, pueden aumentar la resistencia del cuerpo frente a las infecciones comunes mediante el fortalecimiento de las respuestas inmunes específicas. Además, el L. CASEI 431® y BB-12® han demostrado tener un efecto benéfico sobre la producción de anticuerpos, la señalización inmune y la actividad de las células inmunológicas. En base a criterios de valoración clínicos, el L. CASEI 431® y BB-12® puede reducir la duración del resfriado común y la influenza, minimizar las visitas al médico y reducir el uso de antibióticos.



15.- Referencias

- 1.- Valdovinos MA. et al., Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología Revista de Gastroenterología de México. 2017;82 (2):156---178.
- 2.- Guarner F. et al., Probióticos y prebióticos Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología.
<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>
- 3.- Jungersen M. et al., La Ciencia detrás de la BB-12® + Fibra
- 4.- O'Toole PW., Cooney JC., Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases 2008, Article ID 175285, doi:10.1155/2008/175285.
- 5.- Jungersen M. et al. La Ciencia detrás de *Lactobacillus*, L. CASEI 431®.
- 6.- Apella MC. et al, In vitro studies on the inhibition of the growth of *Shigella sonnei* by *Lactobacillus casei* and *Lact. acidophilus* Journal of Applied Bacteriology 1992, 73, 480-483.
- 7.- La Rosa Hernández D. et al La microbiota intestinal en el desarrollo del Sistema inmune del recién nacido Rev Cubana Pediatr 2014;86(4).
- 8.- Ríos M. & Ruano A Vitaminas y salud: Aportación vitamínica al organism.
<http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-vitaminas-salud-13065403>
- 9.- Tamura J. et al., Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8 β T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment Clin Exp Immunol 1999; 116:28–32.
- 10.- Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, Melsaether Morberg C et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study Am J Clin Nutr 2015; doi: 10.3945/ajcn.114.103531. 12.
- 11.- Rizzardini G, Eskesen D, Calder Ph, Capetti A et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium Animalis* ssp. *lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study British Journal of Nutrition 2012;107: 876–884.11.
- 12.- Haro C, et al. *Lactobacillus casei* modulates the inflammation-coagulation interaction in a pneumococcal pneumonia experimental model. Journal of Inflammation 2009, 6:28. Disponible en: <http://www.journal-inflammation.com/content/6/1/28>.



