



Probióticos y *Helicobacter pylori*

Dra. Apolinaria García Cancino, Marcela Espinoza Monje y Cristian Gutiérrez Zamorano.
Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas.
Universidad de Concepción, Chile.
Correo: apgarcia@udec.cl

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria Gram-negativa que fue cultivada por primera vez en el año 1983 por Warren y Marshall¹. Es microaerofílica, posee cuatro a seis flagelos polares que son esenciales para su movilidad y adhesión^{2,3}.

Este microorganismo es causante de una infección crónica del epitelio gástrico y su presencia por largo tiempo se asocia con diversas enfermedades gastroduodenales: úlcera gástrica, úlcera duodenal, linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT) y cáncer gástrico (Figura 1). *H. pylori* se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta última patología, por lo que la Agencia de Investigación del Cáncer lo clasifica como carcinógeno tipo I para el ser humano⁴.

H. pylori coloniza la mucosa gastroduodenal de aproximadamente la mitad de la población mundial; sin embargo, la prevalencia varía entre el 20-50% en países industrializados y el 80% en países en vías de desarrollo, probablemente por importantes mejoras en las medidas de higiene de los países desarrollados^{5, 6}.

En países en vías de desarrollo, además, una gran cantidad de población adulta asintomática está persistentemente infectada con este patógeno, lo que se ha correlacionado con el desarrollo de cáncer gástrico, patología que se encuentra entre las 10 causas principales de muerte en países de ingresos medio-alto según cifras de 2016⁷.

Por lo tanto, tratar la infección es una necesidad; sin embargo, su prevención parece ofrecer el mejor enfoque para reducir las enormes consecuencias humanas y económicas asociadas a esta bacteria.

¿A quiénes tratar?

Malfertheiner *et al.*⁸ en el Maastricht III Consensus Report (2007), uno de los consensos más ampliamente aceptados a nivel mundial, recomendaron la administración de tratamiento contra la infección por *H. pylori* a pacientes que se diagnosticaran con patologías tales como úlcera péptica y gastritis de bajo grado, linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT); pacientes con gastritis atrófica, familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico, pacientes con anemia ferropénica inexplicada y pacientes con púrpura trombocitopenia idiopática crónica. Sin embargo, cabe destacar que en noviembre de 2016 el Maastricht V Florence Consensus Report consideró la gastritis crónica como una enfermedad infecciosa con la recomendación del tratamiento en todos los sujetos infectados por *H. pylori*⁹. Esto nos demuestra que esta bacteria está en continuo estudio a nivel mundial.

Tratamiento actual contra *H. pylori* y resistencia antibiótica

La última directriz europea (y la más utilizada en todo el mundo) para tratar infecciones por *H. pylori* recomienda dos terapias para la erradicación de la infección. Terapia de primera línea que incluye un inhibidor de la bomba de protones (PPI), claritromicina y amoxicilina o metronidazol (terapia triple) o la terapia alternativa que incluye PPI, bismuto, tetraciclina y metronidazol (terapia cuadruple)⁹.

Las tasas de erradicación varían según el nivel de resistencia a los antibióticos; y de acuerdo con la guía de manejo de la infección por *H. pylori* más reciente, no se recomienda el uso de claritromicina sin una prueba previa de susceptibilidad en poblaciones con prevalencia de más del 15-20% de aislados resistentes¹⁰.

Más aún en la Lista Global de prioridades de bacterias resistentes a antibióticos, la resistencia de *H. pylori* a claritromicina aparece en la lista de alta prioridad (prioridad 2: alta). Es por esto que la resistencia de *H. pylori* a la claritromicina ha sido reconocida por la OMS como de "alta prioridad", para lo cual se necesitan nuevos antibióticos¹¹.

Tomando en cuenta lo anterior, las investigaciones actuales apuntan al desarrollo de estrategias preventivas, curativas y/o coadyuvantes para la terapia contra este microorganismo.

Los enfoques alternativos a la actual terapia alopática contra *H. pylori* incluyen el uso de plantas, vacunas, péptidos, fototerapia, polisacáridos, microorganismos, miel y propóleos, mucina gástrica, hongos y probióticos (Figura 2)¹².

Es importante desarrollar soluciones alternativas, a menor costo, gran escala y aplicables a la población en riesgo, para prevenir o disminuir la infección por *H. pylori*, parece lógico pensar que la mejor alternativa y factible de implementar a gran escala para la prevención son los probióticos.

Probióticos y *H. pylori*

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud del huésped¹³.

En los últimos años se ha evidenciado que los probióticos podrían interferir con patógenos potenciales que colonizan el estómago. De hecho, los probióticos son capaces de competir con *H. pylori* por los receptores de la superficie del huésped y, por lo tanto, inhibir su adhesión a las células epiteliales¹⁴. Se ha demostrado que *L. acidophilus* puede alterar la actividad de la ureasa de *H. pylori* *in vitro*¹⁵.

Además, los lactobacilos producen ácido láctico, que es capaz de contrarrestar la hipoclorhidria inducida por *H. pylori* y tiene un efecto bactericida en sí mismo¹⁶.

Se ha reportado que en ensayos *in vitro*, *L. acidophilus*, *L. casei* cepa Shirota, *Bacillus subtilis*, *Weissella confusa*, entre otras, tienen un efecto antagonista sobre *H. pylori*^{17,18} (Figura 3). En modelos animales, en tanto, los principales resultados muestran un efecto profiláctico de algunas cepas probióticas frente a *H. pylori*, una reducción en la colonización bacteriana de este patógeno y alivio de la inflamación gástrica asociada con esta infección¹⁹.

Recientemente nuestro laboratorio ha demostrado en gerbos de Mongolia que la cepa probiótica *Lactobacillus fermentum* UCO-979C inhibe fuertemente la colonización de *H. pylori* disminuyendo hasta el 87% de la colonización por el patógeno en el antro, lo que sugiere que esta cepa tiene una fuerte actividad probiótica contra *H. pylori* en modelo animal²⁰.

Es importante señalar que la infección por *H. pylori* genera una respuesta inmune proinflamatoria agresiva en el tejido gástrico infectado por la bacteria, desencadenando las diversas enfermedades gastroduodenales mencionadas anteriormente.

Es por esto que actualmente las bacterias ácido lácticas inmunomoduladoras representan una opción prometedora para reducir la gravedad del daño tisular mediado por la inflamación crónica y para mejorar la inmunidad protectora contra *H. pylori*.

En un estudio realizado por nuestro equipo de trabajo se demostró en modelo *in vitro* que la cepa *L. fermentum* UCO-979C es capaz de reducir significativamente la producción de citoquinas inflamatorias y quimioquinas en células de adenocarcinoma gástrico (AGS) y células de monocitos humanos (THP-1), así como aumentar los niveles de citoquinas inmunorreguladoras, lo que indica un notable efecto antiinflamatorio²¹ estos hallazgos apoyan firmemente el potencial probiótico de *L. fermentum* UCO-979C y proporcionan evidencia de sus efectos beneficiosos contra el daño inflamatorio inducido por la infección de *H. pylori*.

Los últimos resultados en torno a ensayos clínicos con humanos son promisorios, lo que genera una buena perspectiva en el desarrollo de productos probióticos con actividad anti-*Helicobacter* de consumo masivo y amigables con nuestra microbiota.

Referencias

- Warren R & Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastric. Lancet 1. 1983; (8336):1273-5.
- Lee A, et al. *Helicobacter muridarum* sp. Nov. a microaerophilic helical bacterium with a novel ultrastructure isolated from the intestinal mucosa of rodents. Int J Syst Bacteriol. 1992; 42(1):27-36.
- Goodwin S.C, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. Int J Syst Bacteriol. 1989; 397-405.
- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 61:1-241.



- Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis. 2011; 20(3):299-304.

- Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21(2):205-14.

- Organización Mundial de la Salud (2017-2018). Las 10 principales causas de defunción. OMS: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

- Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007; 56(6):772-781.

- Malfertheiner P, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V Consensus Report. Gut, 2016; 0:1-25.

- Camargo MC, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in 2018 FONDECYT Regular Competition Latin America. Am J Gastroenterol. 2014; 109(4):485-495.

- Tacconelli E, et al. Global Priority list of Antibiotic Resistant Bacteria. WHO. 2017.

- Ayala G, et al. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol 2014; 14; 20(6): 1450-1469.

- Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations: World Health Organization; 2006.

- Malfertheiner P, et al. The European Helicobacter Study Group (EHS). Management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012; 61(5): 646-664.

- Wang ZH, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. J Clin Gastroenterol. 2012 47: 25-32.

- O Connor HJ, et al. Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease and possible sources. Gut 1989; 30:436-42.

- Lorca GL, et al. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. Curr Microbiol. 2001 42: 39-44.

- Nam H, et al. Effect of *Weissella confusa* strain PL9001 on the adherence and growth of *Helicobacter pylori*. Appl Environ Microbiol 2002 68: 4642-4645.

- Johnson-Henry KC, et al. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice. Dig Dis Sci 2004 49: 1095-1102.

- Merino J.S. et al. *Lactobacillus fermentum* UCO-979C strongly inhibited *Helicobacter pylori* SS1 in Meriones unguiculatus. Beneficial Microbes. 2018; 9(4):1-4.

- García A. et al. Characterization of *Lactobacillus fermentum* UCO-979C, a probiotic strain with a potent anti-*Helicobacter pylori* activity. Electronic Journal of Biotechnology. 2017; 25:75-83.

- Sachs G and Scott D. *Helicobacter pylori*: Eradication or Preservation. F1000 Med Rep 2012 4: 1-5.

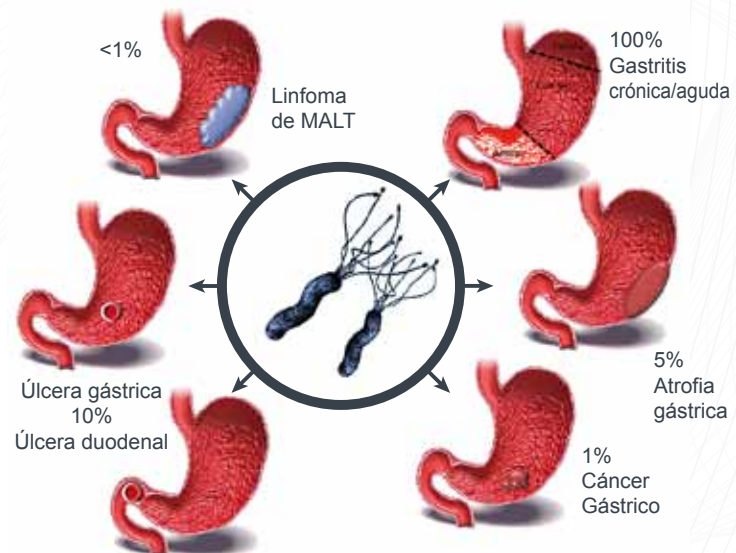


Figura 1: Trastornos gástricos como consecuencia de la infección por *H. pylori*. Modificado de Sachs G and Scott D 2012²²

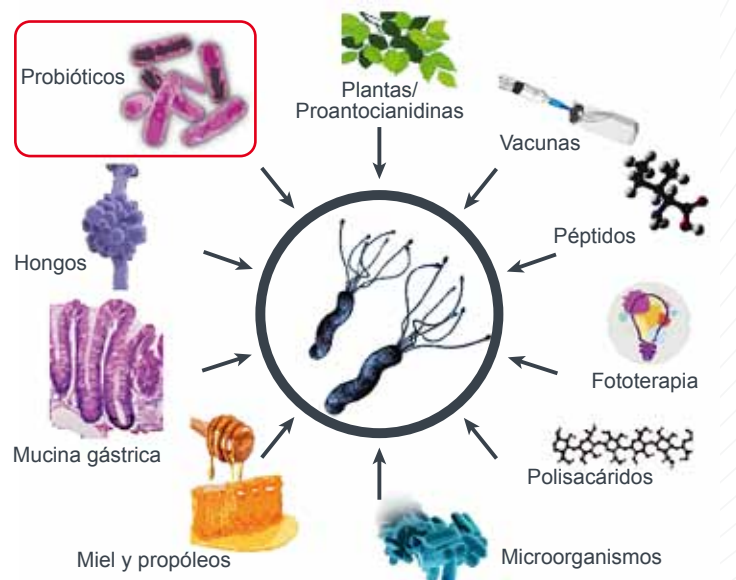


Figura 2: Enfoques alternativos a la actual terapia alopática contra *H. pylori*. modificado de Ayala et al. 2014¹²

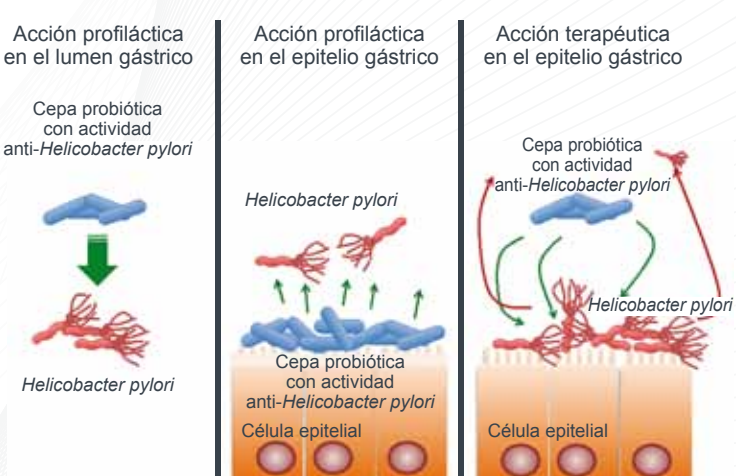


Figura 3: Acción probiótica sobre *H. pylori* en ambiente gástrico.



Enlaces de Salud

Una publicación para profesionales de la salud **Yakult**

Edición 5 Julio 2018

La investigación científica sobre el sistema digestivo en el espacio

MCCC Ana Elisa Bojorge Martínez
Gerente de Comunicación de Distribuidora Yakult Guadalajara

La visión local, nacional, internacional y espacial, respecto al funcionamiento del aparato digestivo y las bacterias que en él habitan ha sido asunto de investigación y desarrollo de proyectos desde hace miles de años en diferentes países del mundo.

En México en el estado de Jalisco se desarrolló un simulador del aparato digestivo, que tiene la capacidad de efectuar el proceso de la digestión y permite tomar muestras de cada etapa, su nombre es ARIS (Automatic an Robotic Intestinal System).

Este proyecto inició en el 2011 y la Dra. Maricela González Ávila, una de las desarrolladoras del proyecto afirma que llamó la atención de Estados Unidos, porque este país se interesó en observar el proceso digestivo en gravedad cero. El prototipo portátil de ARIS estuvo presente en la Feria Internacional de Tecnología en Hanover, en Alemania en el mes de abril 2018.

La empresa japonesa Yakult Honsha Ltd, participa desde marzo del 2014 en "Kibo Utilization Forum" establecido por la Agencia Aeroespacial de Japón para promover la utilización del módulo de experimentación conocido como "Kibo" en la Estación Espacial Internacional. La compañía también formó el grupo de investigación del ambiente intestinal y conduce actividades para demostrar los efectos de la ingesta de bacterias ácido lácticas en el mejoramiento del ambiente intestinal, recobrar y retener la inmunidad en el espacio. Este proyecto terminará en el 2020 y lleva el título de Study of the Effect by Probiotics on Human Immune Function and Gut Microbiota in Microgravity Environment.

La estación Espacial Nacional Japonesa considera el uso de probióticos para mantener la salud física y mental de astronautas en órbita.

Yakult Honsha y la Estación Espacial Nacional Japonesa, se comprometieron a emprender juntos una investigación frente a otros países, con el interés de generar evidencia de que la ingesta de probióticos pueda ser efectiva en el espacio y pueda considerarse como una verdadera medicina preventiva para astronautas que deben manejar su estado de salud en el espacio donde no hay un hospital.

A través de ese esfuerzo, Japón está intentando adquirir tecnologías para el manejo de la salud para el futuro a largo plazo para tripulaciones que exploren la Luna o Marte.

Sabemos que el sistema digestivo, transforma la comida en nutrientes, a través de procesos que se llevan a cabo en el estómago, intestino delgado e intestino grueso, para absorber los nutrientes y mandarlos al cuerpo para que sean aprovechados y termina hasta que son excretados en heces fecales o en orina.

Si nos preguntáramos ¿cuánta comida consumimos durante un año? considerando que en México la base de la alimentación es el maíz y el frijol (INEGI 2015) se estima que cada habitante consume en promedio 188 kilogramos de maíz y 12.8 kg de frijol al año, así como la ingestión diaria de 280 ml de leche ya sea

directo o a través de algún derivado, sin tomar en cuenta los demás alimentos, podemos enfatizar que todas las funciones que realiza el aparato digestivo y los alimentos que consumimos repercuten en la salud de las personas, de ahí el interés por investigar y proporcionar opciones para el buen funcionamiento del sistema digestivo, para que procese todo lo que ingerimos, mantenga y mejore sus funciones entre las cuales también está la inmunitaria, a través de la estimulación de las células de defensa con la incorporación en la dieta de los probióticos ya que el fenómeno de la digestión y la absorción es una función que realizamos cada día de nuestra vida, y el significado científico de la relación entre la comida y la salud es un semillero de proyectos de investigación y acciones en pro de promover la construcción de una sociedad más sana.

Referencias

- Miranda P. (2018) El sistema digestivo que va rumbo a Europa. Agencia informativa CONACYT. <http://conacytprensa.mx/index.php/tecnologia/biotecnologia/20749-sistema-digestivo-mexicano-europa> Recuperado: 14 abril 2018.
- Otzuki H. (2018) Probiotics Go into Space. Healthist. Yakult Honsha Ltd.
- JAXA (2014) Japan Aerospace Exploration Agency. Yakult Honsha, JAXA to Star Joint Research Regarding Study of the Effect by Probiotics on Human Immune Function and Gut Microbiota in Microgravity Environment. http://global.jaxa.jp/press/2014/03/20140319_yakult_e.html Recuperado 16 de abril 2018.
- INEGI (2015) A propósito del día Mundial de la alimentación. <http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/alimentacion0.pdf> Recuperado 4 mayo 2018.



En este número

Sobrevivencia de *Lactobacillus casei* Shirota
Disbiosis Intestinal
Probióticos y *Helicobacter pylori*

Enlaces de Salud Yakult es un medio de comunicación, para profesionales de la salud, interesados en el campo de los probióticos y su papel en la promoción y mantenimiento de la salud humana, que cuenta con la colaboración de reconocidos investigadores. Si usted desea colaborar con un artículo, favor de contactar con difusion@yakult.com.mx

El equipo de Difusión Yakult, tiene artículos científicos disponibles sobre flora intestinal, probióticos, prebióticos y alimentos funcionales.

Para mayor información contactar: Departamento de Comunicación, Distribuidora Yakult Guadalajara S.A. de C.V., Panférico Poniente No.7425, Vallarta Parque industrial, Zapopan, Jal. C.P. 45010, Tel: 3134 5349, E-mail: difusion@yakult.com.mx, Sitio Web: www.yakult.mx, ISBN 04-2015-060316095300-106

Publicación del Departamento de Comunicación de Distribuidora Yakult Guadalajara, Panférico Poniente No. 7425, Fracc. Vallarta Parque Industrial, Zapopan, Jalisco.

Editor: Ana Elisa Bojorge Martínez
Revisión: Humberto Rivera Cedano
Erick Rodríguez Bocanegra
Hugo Enrique González

Diseño: Daniel Cervantes Toscano



Sobrevivencia de *Lactobacillus casei* Shirota a diferentes tratamientos y condiciones de almacenamiento

Dra. Ma. Refugio Torres Vitela
Laboratorio de Microbiología Sanitaria Investigación
Departamento de Farmacobiología. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías.
Universidad de Guadalajara

La microbiota intestinal es un ecosistema muy complejo y el conocimiento de la misma es todavía limitado. Por más de un siglo, se ha sugerido que la manipulación de la microbiota intestinal benéfica contribuye a la salud del huésped. Entre los factores que afectan la microbiota intestinal se incluyen los siguientes:

- Factores del huésped:** pH, secreción de inmunoglobulinas, bilis, sales, enzimas; movilidad por ejemplo: peristaltismo, mucinas y exudados.

- Factores microbianos:** Adhesión, movilidad, flexibilidad nutricional, cápsulas, enzimas, componentes antimicrobianos, tiempo de generación.

- Interacciones microbianas:** Cooperación metabólica, factores de crecimiento y excreción de vitaminas, alteraciones por potencial de óxido reducción, pH, tensión de oxígeno.

- Antagonismo:** Alteraciones por potencial de óxido reducción, pH, tensión de oxígeno, componentes antimicrobianos, requerimientos nutricionales, etc.

- Dieta:** Composición, fibras no digeribles, drogas, etc.

Estudios clínicos recientes, bien controlados y de investigación básica han demostrado que los probióticos pueden ser una alternativa efectiva para la prevención y tratamiento de enfermedades.

La mayoría de las bacterias reconocidas como probióticas pertenecen al grupo de las BAL (Bacterias Ácido Lácticas). Este grupo de bacterias ha sido extensamente estudiado y se ha reconocido entre otras cosas por su dicotomía.

Tradicionalmente las bacterias ácido lácticas han sido utilizadas en la industria de los alimentos con diferentes propósitos: Para proporcionar textura, aroma, sabor, calidad preservativa, valor nutricional y mejorar la salud del huésped.

Por una parte, desde el punto de vista comercial, el grupo de las Bacterias Ácido Lácticas lo integran algunas especies que son activas deterioradoras de los alimentos, causando pérdidas económicas importantes, como, contra-parte se incluyen en el grupo géneros y especies con potencial inhibitorio contra microorganismos patógenos y deterioradores de alimentos.

En los últimos años la tecnología de alimentos en todo el mundo se ha inclinado a favor de la producción de alimentos funcionales. La Academia Nacional de Ciencias los define como:

“Productos potencialmente saludables, incluyendo cualquier alimento modificado o ingrediente alimentario que puede proveer beneficios a la salud, superiores a los de los nutrientes tradicionales”. Este es el caso de la inclusión de las bacterias ácido lácticas probióticas en la industria de los láctíceos.

Diversos estudios *in vitro* y en animales sugieren que los probióticos juegan un papel importante en la prevención y el tratamiento de infecciones. No obstante los estudios en seres humanos proveen la eficacia clínica de estos agentes. Existen evidencias de que los probióticos son efectivos en la prevención de diarrea en niños con largos periodos de hospitalización así como en niños desnutridos y en aquellos que residen en áreas de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. Un estudio clínico, doble ciego demostró que la ingesta de una fórmula láctea suplementada con probióticos redujo la incidencia de diarrea aguda y la excreción de rotavirus en niños hospitalizados. En un estudio con niños desnutridos se observó una disminución en la incidencia de diarrea con la inclusión de probióticos en la fórmula láctea. Otro estudio clínico mostró una reducción en la duración de episodios de diarrea por rotavirus en niños hospitalizados que ingirieron una bebida suplementada con probióticos.

La capacidad inmunomodulatoria de las BAL es un criterio de selección para probióticos con fines terapéuticos. Hasta la fecha, el único tratamiento para la alergia por alimentos ha sido el excluirlo de la dieta. Sin embargo estudios recientes indican que la bacterioterapia probiótica tiene un gran potencial para controlar la inflamación alérgica asociada con alimentos. Estudios realizados con *Lactobacillus casei* Shirota muestran la operatividad de células del sistema inmunológico en animales y en humanos. Dentro de las nuevas líneas de investigación se ha incrementado el interés por el potencial de las bacterias probióticas para prevenir infecciones en tracto urinario (ITU). Esta inquietud se debe principalmente a la gran resistencia que han desarrollado a los antibióticos las bacterias infecciosas y a la reconocida actividad de



los probióticos. Tres cepas de *Lactobacillus* mostraron capacidad para colonizar la vagina y actuar como barrera de uropatógenos. Su habilidad para producir crecimiento y adhesión antagonista contra patógenos urogenitales es clínicamente importante como un nuevo sistema de prevención de infecciones tracto urinarias. Los alimentos son considerados vehículos importantes para la transmisión de enfermedades infecciosas. La producción de alimentos, manufactura y comercialización global favorece la diseminación de agentes infecciosos de un país a otro.

Por otra parte, la preocupación por la inocuidad de los alimentos ha dado lugar a iniciativas para la implementación de mecanismos para lograr una mayor y más efectiva integración y coordinación entre los diversos sectores e instituciones relacionados con los alimentos. Las enfermedades transmitidas por alimentos constituyen hoy en un día uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo y causa importante de pérdidas económicas. Este problema llega a provocar daños graves y permanentes a la salud incluyendo cuadros agudos que pueden llevar a deshidratación severa, meningitis, cuadros crónicos que afectan el sistema renal, articular, cardiovascular, respiratorio e inmune.

El riesgo de enfermedades transmitidas por alimentos aumenta en ciertos segmentos de la población como los niños, los ancianos y los inmunosuprimidos.

Así mismo esta situación se agrava en algunos grupos poblacionales que están cambiando hábitos de alimentación prefiriendo alimentos procesados o incorporando alimentos típicos de otras culturas.

En países en vías de desarrollo los servicios de salud no suelen notificar las enfermedades transmitidas por alimentos, por tanto no se dispone de información para poder evaluar el impacto que causan a la salud y a la economía. En general los servicios locales de salud carecen de diagnósticos que proporcionen elementos suficientes para orientar sus actividades de protección de alimentos.

Patógenos reconocidos por décadas como *Salmonella*, *Shigella*, y *Staphylococcus aureus* continúan teniendo una gran participación en las Enfermedades Transmitidas por Alimentos tanto en países industrializados como en América Latina y el Caribe.

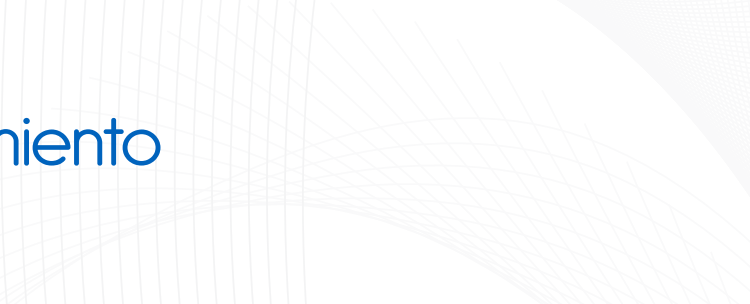
Recientemente la participación de nuevos patógenos como *Escherichia coli* O157:H7 y *Listeria monocytogenes* entre otros han determinado una revisión y modernización de los sistemas de inspección y control. Estos patógenos han causado enfermedades a través de un amplio espectro de alimentos, como la carne y leche que son directamente relacionados al reservorio bovino. Se ha concluido que un sistema eficiente debe enmarcarse en el concepto de la cadena productiva desde la granja hasta el consumidor.

En el Laboratorio de Microbiología Sanitaria Investigación de la Universidad de Guadalajara desarrollamos una línea de Investigación con Bacterias Ácido Lácticas Probióticas destinadas a la producción de leche fermentada.

Nuestros estudios se han orientado entre otras cosas a demostrar en el laboratorio la capacidad de la cepa *Lactobacillus casei* Shirota aislada de la leche fermentada, para antagonizar microorganismos deterioradores, patógenos tradicionales y patógenos emergentes asociados con los alimentos, así como la resistencia del lactobacilo al efecto de algunos constituyentes del jugo gástrico y su capacidad de sobrevivencia en la leche fermentada almacenada a temperatura ambiente y en refrigeración, simulando las condiciones que operan durante su comercialización.

Los resultados revelan el potencial de *Lactobacillus casei* Shirota para antagonizar patógenos tradicionales (*Salmonella*, *Shigella* y *S. aureus*) y patógenos emergentes (*Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli* O157:H7), así como bacterias causantes de deterioro en los alimentos. El efecto antagonista total se manifiesta a las 15 horas de incubación a 35°C cuando se inoculan logaritmos entre 10⁵ y 10⁷ de cada patógeno con la bacteria ácido láctica.

Observamos también la resistencia de la cepa *Lactobacillus casei* Shirota a las sales biliares sintéticas y bilis porcina. La bacteria probiótica sobrevive en logaritmos de 10⁸ ufc/mL durante tres horas cuando el vehículo es leche y disminuye el número hasta en tres logaritmos cuando no está en contacto con la leche. Estudios realizados con bacterias probióticas muestran que los constituyentes de la leche protegen a las bacterias en el tránsito por el estómago de una forma más que efectiva que cuando son administradas como suplementes alimenticios. La tolerancia a la bilis es entre otros, un criterio de selección para microorganismos probióticos. La bilis es una secreción digestiva esencial producto del metabolismo de lípidos, la cual entra a la



porción descendente del duodeno a partir del hígado y vesícula biliar. Los polos biliares se consideran inhibitorios para muchas bacterias gastrointestinales. Cepas de *Lactobacillus* han mostrado diversos grados de tolerancia a las sales biliares.

En otro estudio observamos que *Lactobacillus casei* Shirota sobrevive en logaritmos de 10⁸ ufc/mL durante más de un mes en la leche fermentada y en “SofúI LT” en sus cuatro sabores (natural, fresa, manzana y mango) almacenados en refrigeración (8°C) y a temperatura ambiente (20°C). Además sostiene logaritmos de 10⁷/ml en la leche fermentada, hasta tres meses después en refrigeración, conservando sus características sensoriales.

La capacidad antagonista y su resistencia a los constituyentes del jugo gástrico de la cepa *Lactobacillus casei* Shirota aislado de leche fermentada obtenida del comercio, pone en evidencia el potencial probiótico del microorganismo después de haber sido utilizado industrialmente y durante su comercialización. Las cepas de *Lactobacillus* aisladas de otras leches fermentadas no mostraron resistencia a algunos constituyentes del jugo gástrico ni potenciales antagonistas contras patógenos tradicionales y emergentes. En forma paralela efectuamos un muestreo representativo en el comercio de productos lácteos fermentados que ostentan contener bacterias probióticas. Cuantificamos e identificamos las cepas y solo el *Lactobacillus casei* Shirota fue detectado en números superiores a 10⁷ ufc/mL. Los otros productos analizados contenían entre10³ y 10⁵ ufc/mL.

La detección del probiótico *Lactobacillus casei* Shirota en concentraciones superiores a 10⁸ ufc/g a lo largo de su almacenamiento a temperatura de 8 y 20°C confirman que los productos lácteos fermentados Yakult y SofúI LT cumplen con la Normatividad Internacional para alimentos probióticos.

Es importante mencionar que después del almacenamiento en refrigeración y a temperatura ambiente durante 5 semanas no se modifican las características organolépticas y los parámetros fisicoquímicos (pH y acidez).

La viabilidad y la calidad no son el único factor importante para la acción benéfica de un probiótico, es necesario mantener las concentraciones necesarias tanto en el alimento como en el organismo, hay estudios científicos suficientes que evidencian que los beneficios aportados por la bacteria probiótica *Lactobacillus casei* Shirota se observan y se sostienen con la ingesta diaria del probiótico.

Bibliografía

- Adolfsson, O., Nikbin, M.S. y Russell,R.M.(2004). Yogurt and gut function. *Am J Clin Nutr.*, num. 80, pp. 245-256.
- Bezkorovainy, A. (2001). Probiotics: Determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr.*, num. 73, pp. 399S-405S.
- CDC (Centers of Disease Control and Prevention). (2000). Preliminary foodnet data on the incidence of foodborne illness selected sites, United States, 1999.MMWRR, num, 49, pp.201-224.
- Duggan, C., Gannon, J. y Walker, A. (2002) Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.*, num. 75, pp. 789-808.
- Ellen, S.M. (2000). Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. J. Nutr., num. 130 pp. 384S-390S.
- Heller, K.J. (2001). Probiotic bacteria in fermented foods: Product characteristics and started organisms. *Am J Clin Nutr.*, 73 (suppl): 374S-379S.
- Michinaga, O., Kensuke, S., Takashi, A.,Masatoshi, T., Koji, Nomot, Ryuidhiro, T., Ahinji, Y. y Yoshifumi, T. (1998). Analysis of the interaction between *Lactobacillus casei* and Verotoxin Producing *Escherichia coli* O157:H7 in an orally infected infant rabbit model. 7th Symposium on Intestinal Flora. *Intestinal Flora and Bacterial Food Poisoning*, pp.30-31.
- Perdigón, G., Fuller, R. y Raya, R. (2001). Lactic acid bacteria and their effect on the immune system. *Curr Issues Intest Microbiol.* , 2(1), marzo, pp.27-42.
- Reid, G., Jass, J., Sebulsky, M.T. y McCormick, J.K. (2003). Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol. Rev.*, 16(4): 658-672.
- Saxelein, M., Rautelin, H., Salmien, S. y Makela, P.H. (1996). The safety of commercial products with viable Lactobacillus stains. *Inf.Dis.Clin. Prac.*, 5(5): 331-335.
- Smith, K.E.,P.R Wilker, P.L. Reiter, E.B. Hedicán, J.B. Bender, and C. W. Hedberg. 2012. Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr. Infect. Dis.* 31: 37-41.
- Torres Vitela M.R. 2016. Seguridad Alimentaria. Primera Edición. Universidad de Guadalajara. ISBN: 978-607-742-570-0.

Disbiosis intestinal y los metales pesados

Enriqueta Yolanda Castro Acosta
Nutrióloga–Bioquímica
Contacto: yolcastroacosta@gmail.com
Universidad Autónoma de Guadalajara

La Disbiosis es el desequilibrio de la microbiota normal, está comúnmente relacionada al intestino grueso y llamada disbiosis intestinal.

Los desequilibrios en la microbiota intestinal se presumen son causados principalmente por estrés, alimentación inadecuada, exposiciones biológicas, edulcorantes artificiales, aditivos, exposición a metales pesados, plástico, entre otros.

Dentro de una alimentación inadecuada se considera que cuando las cantidades de azúcares son superiores a las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud con el incremento en la dieta de zumos, hidratos de carbono refinados, levaduras, carnes tratadas con antibióticos, comida contaminada con mohos, las levaduras y las cándidas se benefician en estos medios. En particular pueden estar en dos formas: Libre o en forma de micelios que filtran la pared intestinal. Las sustancias de desecho de los hongos deshacen los mucopolisacáridos de la pared intestinal favoreciendo la permeabilidad. La proteína no digerida es fermentada por las bacterias del colon con la consiguiente producción de tóxicos, tales como amoniaco y aminas biógenas. El amoniaco modifica la morfología y el metabolismo de las células intestinales, reduciendo su vida útil y favoreciendo el crecimiento de células intestinales cancerosas y el exceso de aminas biógenas. Todo esto incrementa la prevalencia del “síndrome del intestino permeable.

Las Metalotioneínas

Las metalotioneínas (MT-I, MT-II, MT-III y MT-IV), constituyen una superfamilia de proteínas, ricas en cisteína capaz de unir metales a su estructura. En el sistema nervioso la MT-I y II ha sido localizada a lo largo de la médula espinal y cerebro, principalmente en los astrocitos, mientras que la MT-III solo ha sido localizada en las neuronas. Su función princpal ha sido con frecuencia ser la encargada de mantener la homeostasis del zinc intracelular y la detoxificación de metales pesados, es una proteína relacionada al estrés, capaz de proteger de los radicales libres generados por el estrés oxidante. La participación de esta proteína en el proceso de inflamación generado por estrés oxidante también ha sido reportada; por otro lado, la MT-III se ha visto involucrada en eventos de neuromodulación; así como en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas (Juárez Rebolлар D, 2017)

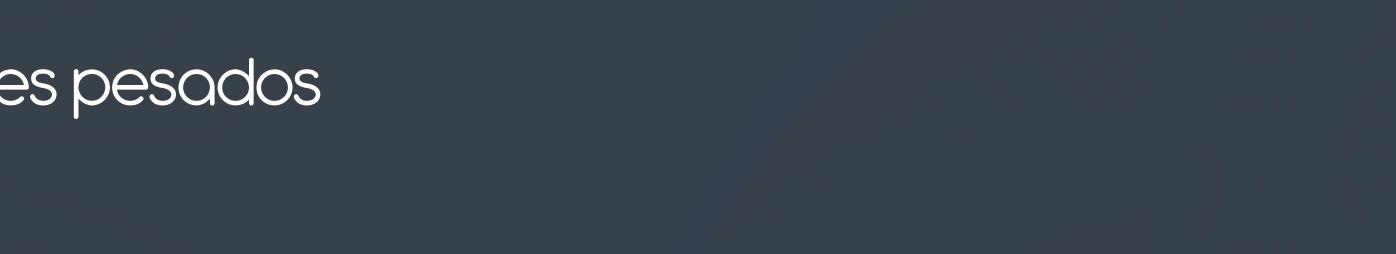
Están involucradas en el desarrollo intestinal con repercusiones como la deficiencia de secreción de ácido clorhídrico, situación que repercute negativamente en la digestión de proteínas, Deficiencia de la enzima alfa-1-antitripsina secretada por el hígado, que conlleva una sensibilidad intestinal al gluten, con daño sobre la mucosa intestinal y alteración de la secreción de la secretina que contribuye a la disbiosis intestinal.

Cuando hay presencia de metales pesados en la dieta de manera accidental se produce doble efecto negativo, enlazan con proteínas orgánicas a las que pueden alterar produciendo reacciones inmunitarias y el efecto galvánico, se ionizan y generan una corriente eléctrica que puede llegar a ser de 300 milivoltios. Cuando el plomo, mercurio, arsénico, cadmio y aluminio penetran en el cuerpo, al ionizarse se vuelven inestables y para restablecer su estabilidad se ligan a proteínas. El sexo, la edad, peso, talla o en general la idiosincrasia del individuo incide en este hecho.

Con el incremento de susceptibilidad alérgica, se origina una patología, ya que su sistema inmune reconocerá por error el complejo metal-proteína como un antígeno invasor desencadenando la reacción de su sistema inmunológico para defenderse del mismo. Al principio los linfocitos empiezan a multiplicarse para combatir al invasor. Este proceso en sí mismo activa la respuesta de alerta primaria del cuerpo, conocida como eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Si este proceso es puntual no se desencadena una patología más allá de la respuesta hormonal.

Si el proceso crea una sensibilización permanente de los llamados linfocitos de memoria, dichos linfocitos “recuerdan” a los complejos metal-proteínas con los que ya han tenido contacto y se dividen –multiplicando su presencia– cuando hay una nueva exposición al mismo. Si la presencia del antígeno –metal– es permanente, como sucede en eventos de toxicidad aguda, los linfocitos de memoria están permanentemente sensibilizados y pueden crear en la persona afectada, un estado de sensibilización inmunológica permanente.

En cabello se puede concentrar el mercurio hasta 250 veces más que en sangre, por lo que es una prueba más objetiva que la sangre para su interpretación.



Los síntomas de envenenamiento por mercurio incluyen conductas estereotipadas, retardo del habla, anomalías sensoriales, conductas autoleśivas, anomalias gastrointestinales y deficiencias cognitivas (Dickerson, Palmer RF, Krzyzanowski, Mortazavi, 2016).

Detoxificación de metales pesados las MTs han sido extensamente estudiadas en relación con la toxicidad del Cadmio, principalmente en riñón, hígado y sistema nervioso. Los factores que influyen en la absorción, distribución y eliminación de Cd no son completamente conocidos, sin embargo, la acumulación de Cd en varios tejidos es dependiente de MTs, la concentración renal de Cd es directamente proporcional a los niveles de MT y el complejo que es formado en el hígado es liberado a la sangre, y depositado en riñón. Cd es capaz de incrementar la LPO incrementando la producción de EROs en diferentes órganos, principalmente pulmón y cerebro, interfiere con los mecanismos antioxidantes de la célula como el glutatión, el glutatión peroxidasa, la catalasa, altera la estructura de la membrana celular, inhibe el metabolismo energético, altera el sistema de neurotransmisión y es capaz de inhibir los mecanismos de reparación del ADN. El Cd afecta principalmente el sistema nervioso central en niños debido a la inmadurez que presenta la barrera hematocéfálica, el metal es capaz de cruzar a través de ella con más facilidad produciendo cambios neuropatológicos tales como: edema cerebral, pncinosis, hemorragias y necrosis en la corteza parietal, cerebello, putamen y núcleo caudado, esto ha sido reportado tanto en humanos como experimentalmente.

Algunos estudios han mostrado una asociación entre altos niveles de Cd en el cabello y dificultad en el aprendizaje, hiperactividad, cambios conductuales y memoria. Asimismo, en exposiciones crónicas en adultos al Cd muestra alteraciones en las funciones psicomotoras con neuropatía periférica. Las MTs actúan principalmente atrapando iones de Cd; los cuales desplazan a los iones de Zn que tiene la proteína ya que los iones de Cd tienen una mayor afinidad por los grupos sulfuro, la MT-I y –II media la protección celular secuestrando al Cd en el citosol de la célula, los astrocitos como las células ependimales son ricas en MT se ha considerado que ambos tipos de células sirven para proteger al sistema nervioso central; debido a la capacidad de la MT de ser inducida por metales pesados (Juárez-Rebolлар, 2014).

Las exposiciones químicas: antibióticos, fármacos, disruptores endocrinos como el glifosato, plásticos que en su composición incluyen ftalatos, bisfenol A, parabenos, y las emisiones atmosféricas (Gillette, Roberts, Windham, Swanson, 2007), incrementan la posibilidad de presentar disbiosis intestinal y potencian el efecto de los metales ingeridos.

Considerando que las metalotionerinas tienen un papel preponderante en la fisiología del sistema nervioso, implicadas en los procesos de estrés oxidativos, generación de radicales libres, apoptosis inflamatoria, detoxificación entre otros. Estos mecanismos inciden en el incremento de la disbiosis intestinal, producto entonces de un estilo de vida donde la metabolización de las proteínas desde su ingesta se ve afectado por una exposición accidental de metales pesados, ftalatos, bisfenol A, entre otros, así como una ingesta de azúcar superior a lo tolerado.

La Solución

Las recomendaciones dietéticas encaminadas a disminuir la incidencia de la disbiosis intestinal son las siguientes: incrementar el consumo de betacaroteno, abundante en vegetales de color amarillo intenso, anaranjado o rojizo, se transforma en el organismo en vitamina A, que interviene en la salud de las mucosas, de manera directa al igual que la vitamina C. La vitamina A en forma de retinol se absorbe en la mucosa intestinal y se esterifica a ácidos grasos de cadena larga, formando ésteres de retinol, posteriormente acoplados en quilomicrones transportados al hígado donde se almacena cuando el proceso es eficiente (Roach, Benyon, 2016).

Los ácidos grasos omega 3, con presencia natural en los pescados azules, y los ácidos grasos omega 6, abundantes en frutos secos y aceites de semillas, son nutrientes con acción antiinflamatoria, especialmente interesante en caso de enfermedad inflamatoria intestinal.



Los distintos tipos de fibra, propia de cereales integrales, legumbres, hortalizas, frutas y frutos secos, sirve de sustrato para la flora intestinal lo cual favorece el crecimiento selectivo de las bacterias intestinales beneficiosas. El efecto positivo sobre la microflora del colon del consumo regular de yogures y productos fermentados como Yakult.

Aun cuando por encima de estas recomendaciones dietéticas, se encuentra el disminuir en el organismo los tóxicos accidentales productos todos ellos de la vida moderna entre los que se incluyen los metales pesados.

Referencias

- Dickerson AS, Rahbar MH, Bakian AV, Bilder DA, Harrington RA, Pettygrove S, Kirby RS, Durkin MS, Han I, Moyé LA 3rd, Pearson DA, Wingate MS, Zahorodny WM. (2016 Jul). Autism spectrum disorder prevalence and associations with air concentrations of lead, mercury, and arsenic. *Environ Monit Assess*;188(7):407.

- Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D, Miller C. (2006 Jun). Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas. *Health Place*;12(2):203-9.

- Hač E, Krzyzanowski M, Krechniak J. (2000 Marzo). Total mercury in human renal cortex, liver, cerebellum and hair. *Sci Total Environ*;248(1):37-43.

- Mortazavi G, Haghani M, Rastegarian N, Zarei S, Mortazavi SM. (2016 Marzo) Increased Release of Mercury from Dental Amalgam Fillings due to Maternal Exposure to Electromagnetic Fields as a Possible Mechanism for the High Rates of Autism in the Offspring: Introducing a Hypothesis. *J Biomed Phys Eng*;6(1):41-6.

- E A Guilette, M M Meza, M G Aquilar, A D Soto, and I E Garcia. (1998 Junio). An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect*; 106(6): 347–353.

- Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. (2007 Oct). Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect*;115(10):1482-9.

- Windham GC, Zhang L, Gunier R, Croen LA, Grether JK. (2006 Sep). Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the san francisco bay area. *Environ Health Perspect*;114(9):1438-44.

- Nancy L. Swanson, Andre Leu, Jon Abrahamson and Bradley Wallet. (2014). Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America. Abacus Enterprises, Lummi Island, WA, USA International Federation of Organic Agricultural Movements, Bonn, Germany Abacus Enterprises, Lummi Island, WA, USA. *Journal of Organic Systems*, Roach J. Lo esencial en metabolismo y nutrición. Cuarta edición, 2016

