

Empleo clínico de los probióticos y aspectos prácticos de su empleo

Marzal Alfaro MB, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

¿Qué son los probióticos y cómo ejercen sus efectos sobre la salud?

Los probióticos, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, son “Microorganismos vivos que, suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo del huésped”.

Se ha postulado una triple actividad o mecanismo de acción de los probióticos: actividad antimicrobiana, mayoría de la barrera intestinal e inmunomodulación.

¿Cuáles son las cepas más estudiadas como probióticos y qué evidencia hay del uso de las mismas?

La evidencia científica de los probióticos es cepa-dependiente, es decir, los efectos beneficiosos descritos para un producto en una patología concreta se atribuyen a esa cepa específica, en esa dosis, duración de tratamiento y condiciones de empleo, y no se pueden extrapolar a otros organismos de la misma especie ni a otras indicaciones. Por ejemplo, *L. rhamnosus* GG ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la diarrea aguda infantil, pero los resultados son contradictorios en la prevención de eczema y sensibilización atópica en niños con riesgo. Asimismo, los efectos no pueden generalizarse a distintas poblaciones (niños, adultos, gestación, lactancia), ya que estos microorganismos pueden actuar de forma diferente en estos grupos, siendo más eficaces por ejemplo en la prevención de la diarrea en niños que en adultos.

En pediatría hay evidencia de grado 1a y 1b para indicar el uso de probióticos en patologías como:

- Diarrea infecciosa aguda (*L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*, *L. reuteri*, VSL#3, *S. termophilus*)
- Diarrea asociada a antibióticos (*L. rhamnosus* GG, *S. boulardii*, *L. reuteri*)
- Trastornos intestinales funcionales (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*)
- Prevención de enterocolitis necrotizante (*L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. infantis*)
- Enfermedad inflamatoria intestinal (VSL#3)

Esta evidencia se basa en ensayos clínicos controlados, en muchos casos analizados en metanálisis y revisiones sistemáticas posteriores. Sin embargo, las dosis y

duración de tratamiento utilizadas en los diferentes ensayos son distintas, y las conclusiones a las que llegan estos estudios se ven afectadas por estos sesgos. Por otro lado, no hay estudios comparativos entre cepas para una indicación determinada, que permitan proponer un orden jerárquico de productos con evidencia probada o una selección de unos respecto a otros.

¿Cuáles son los requisitos que deben definirse en un probiótico para tener garantías de que estamos utilizando un producto efectivo y de calidad?

Desde un punto de vista científico, los requisitos que debe cumplir un producto probiótico son los siguientes:

- Identificación de género y especie, con una nomenclatura que concuerde con los nombres reconocidos científicamente en la actualidad.
- Designación de la cepa.
- Número adecuado de células viables para conferir un beneficio clínico: conteo de organismos viables de cada cepa al final de la vida útil del producto.
- Condiciones de almacenamiento recomendadas: mantiene la estabilidad durante el tiempo que está previsto que se almacene hasta su uso.
- Seguridad bajo las condiciones de uso recomendadas: no patógenos, no tóxicos y libres de efectos adversos significativos.
- Efecto beneficioso demostrado, preferiblemente con un mecanismo de acción bien establecido.
- Dosis recomendada, que se debería basar en la inducción del efecto fisiológico declarado.
- Compatible con el formato del producto para mantener las características organolépticas deseadas.
- Etiquetado fiable e informativo para el consumidor.
- Información de contactos para la vigilancia post comercialización.

¿Qué aspectos deben tenerse en cuenta sobre la seguridad de los probióticos?

La seguridad en el uso de probióticos es un aspecto de mucha importancia ya que su popularidad está siendo

creciente y no hay un control estricto de los mismos en cuanto a su venta o dispensación. En este sentido, la FAO/OMS establece una serie de aspectos críticos que deben evaluarse en los preparados:

- Ausencia de genes de resistencias a antibióticos transmisibles.
- Ausencia de actividades metabólicas perjudiciales que produzcan sustancias como el ácido D-láctico que puede ocasionar cambios neurológicos.
- Determinación de la producción de toxinas y capacidad hemolítica y prevención de las mismas si la cepa pertenece a una especie potencialmente productora.
- Ausencia de infectividad en animales inmunodeprimidos.
- Existencia de estudios de vigilancia sobre los posibles efectos adversos de un consumo continuado.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han demostrado que el uso de probióticos esté asociado a la aparición de efectos adversos de relevancia clínica.

¿Qué tipo de preparados encontramos en el mercado con probióticos?

En el mercado podemos encontrar diferentes productos que contienen probióticos en su composición: especialidades farmacéuticas (medicamentos), complementos alimenticios, soluciones de rehidratación oral, fórmulas de continuación, alimentos. Muchos de ellos no presentan una única cepa, sino que son combinaciones de varias especies de microorganismos, en ocasiones asociadas también con vitaminas, sustancias prebióticas, etc.

En esta situación y teniendo en cuenta la complejidad que supone que la evidencia sea específica de la cepa, dosis, duración y condiciones de administración, resulta difícil hacer una correlación entre indicaciones, cepas y productos disponibles, que nos ayude a decidir cuál es el preparado más eficaz y conveniente para cada situación patológica.

Asimismo, aunque la evidencia científica de su beneficio para la salud es clara en el caso de muchas cepas, la mayoría de probióticos no están comercializados como medicamentos, sino que forman parte de los denominados alimentos funcionales o complementos nutricionales. Este hecho los hace diferentes en cuanto al procedimiento por el cual se registran y autorizan en el mercado y todavía no se ha establecido una metodología estandarizada para evaluar su eficacia y seguridad. Aunque existe una serie de recomendaciones a nivel internacional sobre estos aspectos, el marco regulador no es tan exhaustivo como el de los medicamentos. Una diferencia clara es que aquellos que están

registrados como medicamentos pueden declarar propiedades relativas a su eficacia en el tratamiento o cura de una enfermedad, mientras que los alimentos solamente pueden referir “declaraciones de propiedades saludables”.

¿Qué relevancia tiene la existencia de preparados con distintas formas o presentaciones farmacéuticas?

La forma galénica en que se comercialice un producto probiótico determina las condiciones en las que el mismo alcanza su lugar de acción, lo cual garantizará su eficacia y calidad. Para asegurar los efectos beneficiosos de un probiótico su formulación debe garantizar:

- Mantener el microorganismo vivo: debe permanecer estable durante el proceso de producción, comercialización y distribución y esto dependerá de la cepa, la formulación, conservación, periodo de validez.
- Optimizar las condiciones de crecimiento del probiótico: debe tener un tiempo corto de reproducción.
- Liberación de los microorganismos en el lugar de acción hasta el periodo de validez del producto: debe sobrevivir a la barrera gástrica, a las enzimas proteolíticas de la luz intestinal. Debe ser estable frente a ácidos y bilis, y no conjugarse con las sales biliares.

Según esto, aspectos como la selección de las cepas, su purificación y caracterización son críticos, e incluso una misma cepa puede no tener el mismo efecto al comparar líneas de producción o procesos de manipulación diferentes. Además, hay otros componentes del producto, como excipientes, productos derivados de la fermentación, etc. que también tendrán un papel en la eficacia del mismo. A este nivel, serían necesarios estudios cinéticos y de relación dosis-efecto que tuvieran en cuenta estos aspectos, como los que se exigen en el caso de los medicamentos.

Dado que la conservación y el modo de administración de estos preparados son aspectos críticos para garantizar la eficacia, éstos deben especificarse en cada caso, ya que pueden variar de unos a otros. Respecto a la conservación, muchos de ellos deben conservarse en nevera, y en este caso, los microorganismos vivos podrían perder viabilidad al romperse la cadena del frío. Algunos preparados llevan una película protectora, que deberá mantenerse íntegra para asegurar la correcta conservación y biodisponibilidad del producto. En cuanto a la administración, de forma general, no deben mezclarse con bebidas calientes, para prevenir la inactivación de la cepa. En algunos casos se recomienda tomarlos en ayunas, y en otros con comidas.

¿Dónde puedo encontrar información sobre probióticos y cómo se accede a los mismos?

La información de la que disponemos los profesionales en el momento de indicar un producto probiótico para una patología concreta es limitada. En el caso de los pocos productos registrados como medicamentos, encontraremos su ficha técnica en el Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/cima>) y a través del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, ya sea en su Base de Datos (Bot PLUS: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.asp> [acceso restringido]) o en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (disponible en formato papel). Sin embargo, la información relativa a los registrados como complementos alimenticios sólo podemos encontrarlos en el Catálogo de productos de Salud (Parafarmacia, disponible en formato papel) y en Bot PLUS. Además, éstos no tienen una ficha técnica revisada por las autoridades reguladoras que establezca claramente en qué patología han demostrado beneficio. Por otro lado, información como la cantidad de microorganismos que contienen, la duración del tratamiento, administración o conservación está, en muchas ocasiones, ausente en estas fuentes. Por tanto, frecuentemente

es la información del propio laboratorio comercializador o el etiquetado del producto la única disponible.

Ninguno de los productos comercializados está financiado por el Sistema Nacional de Salud, ya estén catalogados como medicamentos (forman parte del grupo de las Especialidades Farmacéuticas Publicitarias) o como complementos alimenticios. Por tanto, el paciente ha de pagar el coste íntegro de la terapia. En este aspecto, son necesarios estudios farmacoeconómicos que analicen el coste-efectividad del uso de estos productos, en términos de coste asociado a los beneficios en salud.

La dispensación de estos productos es libre y no necesitan receta médica. Los medicamentos son de venta exclusiva en oficinas de farmacia, y los complementos alimenticios podemos encontrarlos tanto allí como en parafarmacias.

Referencias

1. WGO. Probióticos y prebióticos. En: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Octubre 2011. www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.
2. Council for Agricultural Science and Technology (CAST). 2007. Probiotics: Their Potential to Impact Human Health. Issue Paper 36. CAST, Ames, Iowa.
3. Y. Sanz, J. Dalmau. Los probióticos en el marco de la nueva normativa europea que regula los alimentos funcionales. *Acta Pediatr Esp* 2008; 66(1): 27-31.