

Sumario

- Efecto de *Lactobacillus casei* Shirota en la función del intestino grueso, movimientos intestinales y propiedades fecales
- Prebióticos

Efecto del *Lactobacillus casei* Shirota en la función del intestino grueso, movimientos intestinales y propiedades fecales.

En el intestino grueso o colon se realizan las funciones de reabsorción de minerales, agua y la formación y excreción de las heces. El desarrollo de estas funciones se ven favorecidas por los movimientos intestinales.

Se ha reportado que algunas especies animales pueden obtener energía a partir de procesos de fermentación que realizan las bacterias que se encuentran en el colon. En el humano, los ácidos grasos producidos por estas bacterias generan del 2-10% del total de la energía consumida en un día (1). En particular, el ácido n-butírico es utilizado como fuente de energía por las células epiteliales colónicas. Por este hecho, la fermentación bacteriana en el intestino grueso ha atraído la atención de muchos investigadores (2).

Se ha reportado que los ácidos grasos promueven la movilidad del colon a bajas concentraciones (2) y suprimen estos movimientos en concentraciones elevadas (3). También se ha observado que los ácidos grasos de cadena corta producidos en el intestino grueso pueden alterar el tiempo de tránsito intestinal, la frecuencia de los movimientos intestinales y las propiedades fecales.

En muchos mamíferos incluyendo ratones, ratas, cerdos y monos, han sido recuperadas a partir de muestras fecales diversas especies de *Lactobacillus* en forma abundante. Este resultado llevaría a suponer que este grupo microbiano representa el grupo dominante en la flora fecal.

En un estudio japonés se recuperaron a partir de muestras fecales de individuos sanos 10^5 UFC de lactobacilos/gramo de heces (18). Esto sugiere que este grupo microbiano presenta una colonización somera o nula en el intestino grueso.

Durante la administración oral del *Lactobacillus casei* Shirota en individuos masculinos adultos sanos, se recuperaron más de 100 veces los niveles normales de esta bacteria por gramo de heces (5). También, se ha asociado la producción de ácido láctico en el intestino grueso como consecuencia del consumo de esta bacteria.

La excreción de heces es una importante función en el intestino grueso. Comparado con individuos sanos, los pacientes con diarrea muestran un incremento en la movilidad del colon ascendente, mientras que su movilidad disminuye en pacientes con constipación (6). En un estudio clínico se determinó el efecto del consumo del *Lb. casei* Shirota en pacientes con estreñimiento, observándose un incremento en el número de movimientos intestinales comparado con el grupo control (7). En este tratamiento se observó también una mejora en varios síntomas abdominales asociados a la constipación (dolor abdominal e inflamación), estos efectos no mostraron estar relacionados con el sexo, pero sí se incrementan con la edad. La eficacia del *Lb. casei* Shirota también fue demostrada en individuos de la tercera edad (8).

Para explicar como el *Lb. casei* Shirota mejora la constipación, se ha sugerido que esta bacteria causa una serie de cambios en la flora intestinal del individuo. Se ha reportado también que el

ácido láctico incrementa las contracciones del músculo liso en el intestino grueso en estudios *in vitro* (9). Aunque se requiere de mayores evidencias clínicas para explicar la relación existente entre el consumo de esta bacteria con el efecto del ácido láctico, y en particular determinar la relación existente entre los cambios en su producción en el intestino grueso después de su administración, la relación dosis respuesta en estudios *in vitro*, y así como las interacciones in vivo entre el ácido láctico y otros componentes intestinales.

Otros estudios mostraron que después de la administración oral del *Lb. casei* Shirota, el pH fecal no mostró cambios en adultos, pero disminuyó en niños e infantes. Algunos estudios han mostrado una disminución en el pH fecal de 0.4- 0.7 del valor basal (10,11). La causa de este cambio es probablemente un incremento en la producción de ácido láctico por esta bacteria que puede ser atribuido también a la formación de ácido acético por *Bifidobacterium*, el cual también incrementa su nivel después de la administración de *Lb. casei* Shirota (5). El pH colónico también disminuye después de la administración de fibra dietética. Cummings et al. (12) sugirieron que el pH colónico guarda una estrecha relación entre la proliferación y actividad metabólica de las células colónicas epiteliales.

Se ha reportado, que un incremento en el la acidez estimula la síntesis de ADN, la proliferación y permeabilidad celular (13). Una disminución en el pH luminal promueve la neutralización del amonio producido por bacterias intestinales dañinas y reduce la absorción celular de este compuesto (14). Con relación al metabolismo de ácidos biliares, la reacción 7-dehidroxilación, es suprimida bajo condiciones ácidas. En niños e infantes, la administración oral del *Lb. casei* Shirota causa una disminución en el pH colónico, el cual puede contribuir al bienestar de las células epiteliales del intestino grueso.

Formación de gases. En infantes y niños, la administración del *Lb. casei* Shirota ha mostrado también la supresión de la formación de gases en el intestino grueso (15, 16). La cantidad total de gas formado *in vitro* a partir de muestras fecales fue significativamente menor después de la administración de esta bacteria. El gas intestinal está constituido primariamente por nitrógeno, hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, metano, dióxido de carbono y oxígeno. Su composición no se vio afectada por el consumo del *Lb. casei* Shirota.

Se ha observado que el tiempo de tránsito intestinal es mayor en individuos con bacterias productoras de metano respecto a aquellos individuos sin estas bacterias (17). Con la supresión de la generación de gas en el intestino grueso, el *Lb. casei* Shirota no disminuye la inflamación intestinal, pero sí disminuye el tiempo de tránsito intestinal.

Prebióticos

Un prebiótico se define como un azúcar no digerible e inerte para el humano, que al ser ingerido sirve como alimento para favorecer el crecimiento diferencial en el intestino de bacterias probióticas (18, 19, 21, 22).

Los trabajos pioneros sobre prebióticos se realizaron en Japón y se enfocaron en la identificación de algunos componentes de la leche materna que favorecieran el crecimiento de bifidobacterias, considerando a estos microorganismos como deseables para mantener la salud en infantes.

En este trabajo se determinó que algunos oligosacáridos poseen esta actividad prebiótica y sirvió como punto de partida para futuras investigaciones en las que se buscaron varios sustratos selectivos para bifidobacterias (23, 24).

Resultados posteriores demostraron la promoción del crecimiento de microorganismos acidófilos incluyendo bifidobacterias y lactobacilos en el colon del adulto. Gibson y Roberfroid (26) definieron a los prebióticos como ingredientes alimenticios no digeribles los cuales afectan al

hospedero benéficamente al estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de uno o de varios grupos de bacterias en el colon para mejorar la salud del hospedero.

Al igual que para los probióticos, el consumo regular de prebióticos es determinante para lograr un efecto. Es posible que muchas sustancias identificadas con esta actividad pueden ser incorporadas en una amplia variedad de alimentos procesados, evitando así una monotonía dietética y generando con esto el desarrollo de productos que combinan bacterias probióticas y sustratos prebióticos, los cuales han sido llamados como productos simbióticos (19, 25, 26).

Estos carbohidratos no son digeribles por el humano por la presencia de enlaces característica que los define como oligosacáridos no digeribles (OND). Por esta característica no son capaces de difundir a través de la mucosa intestinal y son resistentes a la hidrólisis enzimática intestinal, de tal forma que todos los OND pueden actuar como sustratos para fermentación, proveyendo energía para el crecimiento microbiano.

La disponibilidad de sustratos energéticos es el factor limitante para la proliferación de poblaciones bacterianas en el colon ya que los compuestos nitrogenados se encuentran en exceso. Los OND poseen un potencial como sustratos para bacterias probióticas como lactobacilos y bifidobacterias pero no promueven el crecimiento de organismos potencialmente nocivos tales como clostridios y coliformes. Existen cuatro grupos principales de OND (19, 22, 25 27,28)

a. Disacáridos

i) Lactulosa y lactinol.

La lactulosa (4-β-O-galactopiranosil-D-fructosa) y el lactinol (4-β-O-galactopiranosil-D-glucitol) son derivados sintéticos de la lactosa, y han sido empleados en el tratamiento de constipación crónica y encefalopatía hepática. Ambos disacáridos no son absorbidos en el intestino delgado y son fermentados rápidamente por la microflora del colon, mostrando tener un efecto sobre la microflora humana al disminuir las poblaciones de *Bacteroides*, *Clostridium*, coliformes y *Eubacterium*, e incrementado el número de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus* (26, 29, 30,31).

ii) Oligosacáridos

Galacto-oligosacáridos. Este tipo de compuestos están presentes en la leche materna y de vaca, e incluyen a oligosacáridos que contienen N-acetilglucosamina, productos de la hidrólisis enzimática de proteínas, glicoproteínas (18, 19). Los TOS no son hidrolizados o absorbidos en el intestino delgado y parece ser que son rápidamente fermentados en el colon proximal en donde se ha observado que su fermentación por *Bifidobacterias* favorece la proliferación de estas bacterias en estudios *in vivo* (31). En estudios placebo controlados en los que los TOS fueron administrados a ratas con intestinos colonizados con flora bacteriana humana, se observó que los niveles de bifidobacterias y lactobacilos se incrementaron significativamente, disminuyendo niveles de enterobacterias. En este estudio los niveles de *Bacteroides* permanecieron sin cambios (32). En otros estudios se ha observado un incremento en los niveles de bifidobacterias al consumo de TOS en humanos saludables, mientras que no se observó ningún efecto sobre enterobacterias (34, 35).

iii) Fructo-oligosacáridos. Los fructo-oligosacáridos (FOS) se encuentran disponibles comercialmente en Japón, Estados Unidos, Europa y recientemente en México. Los FOS son producidos a partir de la hidrólisis parcial de inulina extraída a partir de la raíz de la achicoria (*Cichorium intybus*) por acción de enzimas fúngicas en sacarosa (18). Otro método de obtención es la síntesis a partir de sacarosa usando la enzima transfructosilasa. Este proceso genera una mezcla de oligosacáridos que contiene un residuo de glucosa terminal unido o entre dos a cuatro unidades de fructosa (31).

Los FOS no son digeridos en el intestino delgado y son rápida y completamente fermentados por la microflora humana intestinal a ácidos grasos de cadena corta (a.g.c.c) (31). La capacidad de los FOS de favorecer el crecimiento de las bifidobacterias ha sido demostrada en varios

modelos distintos al intestino humano. Gibson et. al.(35), observó que la administración de oligofruktosa (15 g/día por 15 días) a voluntarios humanos en dietas estrictas generó un incremento significativo en las bifidobacterias fecales, mientras que los niveles de bacteroides, fusobacterias y clostridios disminuyeron significativamente. Las bifidobacterias reemplazaron a los bacteroides como el grupo numéricamente dominante. Los niveles de aerobios y anaerobios totales, lactobacilos; coco Gram (-) y coliformes permanecieron sin cambios significativos. Este mismo resultado fue observado en otro estudio en que se emplearon dosis de 8 g/día de oligofruktosa en un período de tres semanas (36). En otro estudio, la suplementación con niveles bajos de FOS (4 g/día) incrementa los números de anaerobios totales y bifidobacterias, disminuyendo también los niveles de actividad de la enzima β -glucuronidasa bacteriana, enzima relacionada con la formación de compuestos procarcinógenos (24). Sin embargo, estos cambios comenzaron a revertirse a los niveles control tan pronto como el suplemento fue descontinuado.

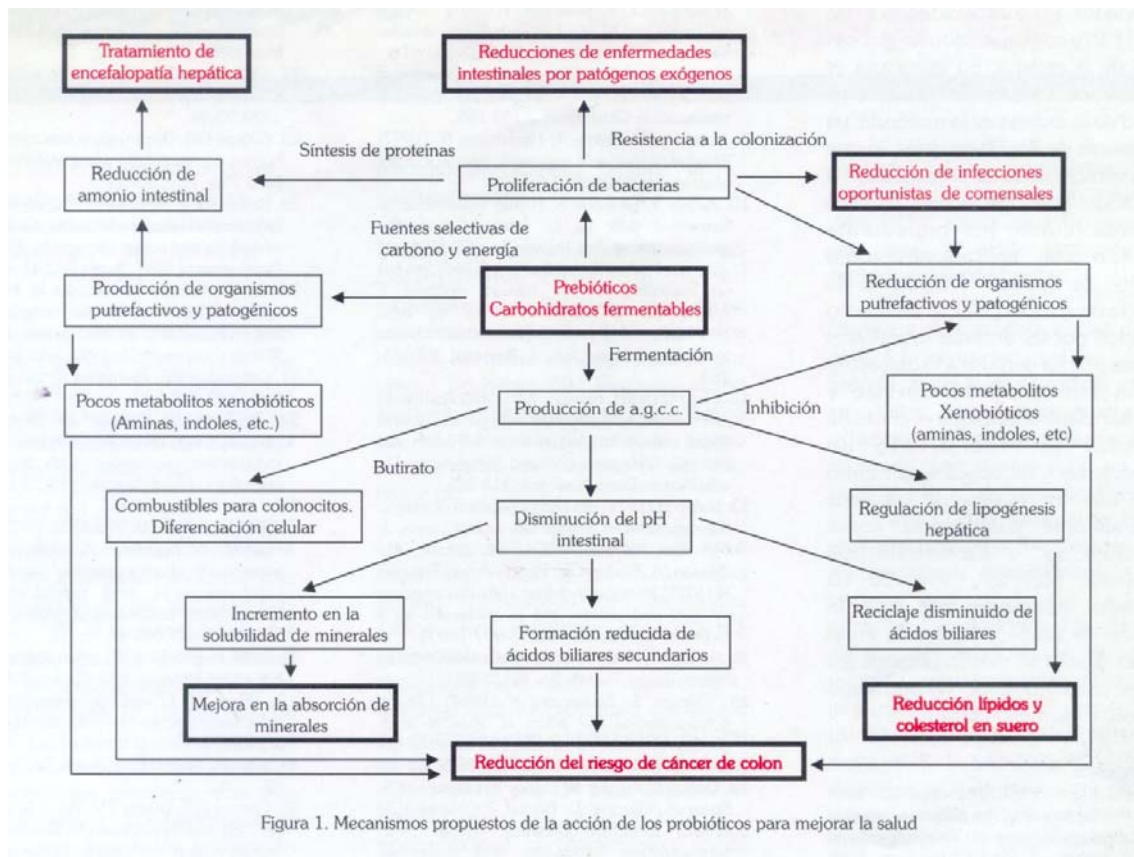


Figura 1. Mecanismos propuestos de la acción de los prebióticos para mejorar la salud

b. Oligosacáridos derivados de la soya.

Los oligosacáridos derivados de la soya, la rafinosa, la estaquiosa y la verbascosa (pentasacárido), son extraídos directamente de la soya por acción enzimática (31). La capacidad de promover el crecimiento de bifidobacterias ha sido demostrada en humanos sanos, en donde se ha observado que la ingesta de 10g/día de estos oligosacáridos incrementa significativamente los niveles de bifidobacterias durante el período de la ingesta (37). En un estudio en el que humanos voluntarios recibieron 15g de rafinosa/día durante cuatro semanas, se observó un incremento en el número de bifidobacterias y una disminución en el número de clostridios y bacteroides (38).

c. Polisacáridos

La inulina (Frutafit) es extraída de la raíz de la achicoria por medio de una extracción en agua caliente. Su estructura consiste de cadenas lineales de unidades fructosil unidas por un enlace

(1-2) y con un residuo de glucosa al final de la cadena. Su estructura es bastante heterogénea respecto a la longitud de la cadena de la molécula, ya que presenta de 3 a 60 residuos, lo que le da la característica de oligosacárido o polisacárido (14). La inulina ha sido empleada como un ingrediente alimenticio con aplicaciones como sustituto de grasas. Debido a la presencia de enlaces (1-2), la inulina no es digerida por las enzimas intestinales humanas y se ha demostrado que actúa como un prebiótico. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que es capaz de estimular el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos, al mismo tiempo que los niveles de bacterias potencialmente patógenas como *Clostridium sp.* y *Escherichia coli* disminuyen (22, 28, 39). Se ha observado adicionalmente que la absorción de calcio y magnesio en el intestino grueso se ven incrementados hasta en un 65% como consecuencia del consumo de inulina (21).

Referencias

1. Livesey G, Elia M (1995) Short-chain fatty acids as an energy source in the colon: metabolism and clinical implications. In: Physiological and Clinical Aspects of Short Chain Fatty Acids (Cummings, JH, Rombeau JL, and Sakata T. eds.) Cambridge University Press, Cambridge: 427-481.
2. Yayima T (1985) Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat. *J. Physiol.* 386:667-678.
3. Squires PE, Rumsey RDE, Edwards CA, Read W (1992) Effect of the short chain fatty acids on contractile activity and fluid flow in rat colon *in vitro*. *Am. J. Physiol.* 262:G813-817.
4. Mitsuoka T (1978) Ecology of intestinal bacteria. In: Intestinal bacteria and health, Harcourt Brace Jovanovich Japan Inc. Tokyo: 57-108
5. Tanaka R, Ohwaki M (1991) A controlled study of the effects of the ingestion of *Lactobacillus casei* strain Shirota fermented milk on the intestinal microflora, its metabolism and the immune system of healthy humans. In: Proceedings of the XII RIKEN Symposium on Intestinal Flora and diet (Mitsuoka, T ed.). Japan Scientific Societies Press, Tokyo:85-104.
6. Connel AM. (1962) The motility of pelvic colon II. Paradoxical motility in diarrhea and constipation. *Gut* 3:342-348.
7. Ogawa T, Hirari T, Nakakumi H, Sato Y, Wakisaka S, Tachibana M, Tominga H, Kurata M, Matsubayashi H. (1974) A concentrated *Lactobacillus* preparation (LP201) in the treatment of habitual constipation: double-blind cross-over study. *Clin. Report* 8:201-208.
8. Numata T (1977) Efficacy of a concentrated *Lactobacillus* preparation for chronic constipation. *Clin Report.* 7:184-185.
9. Yokokura T, Yayima T, Hashimoto S. (1997) Effect of organic acid on gastrointestinal motility of rat *in vitro*. *Life Sci.* 21:59-62
10. Aritaki Y, Ishikawa S. (1962) Application of fermented milk by *L. acidophilus* in the pediatric field. *J. Jpn. Pediatr. Soc.* 66: 59-64.
11. Shirota M, Aso K., Iwabuchi A (1966) Studies on microflora of the human intestine. I. Alteration of internal flora by oral administration of *L. acidophilus* strain Shirota to healthy infants: *Jpn. J. Bacteriol.* 21:274-283.
12. Cummings JH, Branch WJ (1982) Postulated mechanisms whereby fiber may protect against bowel cancer. In: Dietary Fiber in Health and Disease (Vahouny GV and Kritchevsky D., eds) Plenum Press, New York: 313-325.
13. Rubin H (1971) pH and population density in the regulation of animal cell multiplication. *J. Cell Biol.* 51:686-702.
14. Brown RL, Gibson JA, Sladen GE, Hicks BA and Dawson M (1975) Effects of lactulose and other laxatives on ileal and colonic pH as measured by a radiotelemetry device. *Gut* 15:999-10004.
15. Aritaki Y (1962) A study of the intestinal gas of infants. *J. Jpn. Pediatr. Soc.* 66:25-28.
16. Shimizu S, Shibamoto Y (1964) Clinical significance of the effect of a lactic acid-producing strain (Yakult strain) on intestinal gas generation. *J. Tokyo Med. College* 21:1-5.
17. Oufir LE, Flourie B, Bruley des Varannes S, Barry JL, Cloarec D, Bornet F, Galmiche JI? (1996) Relations between transit time, fermentation products, and hydrogen consuming flora in healthy humans. *Gut* 38:870-877.
18. Ratcliffe B, McMillan J. The potential for beneficial manipulation of the gut microflora by dietary means. *BNF Nut Bull* 1999; 24:82-89.
19. Salminen S, Ouwehand A, Benno A, Lee YK. Probiotics: how should they be defined?. *Trends Food Sci Tech* 1999,10:107-10.
20. Gibson GR, Fuller R. Probiotics and prebiotics: Microbes on the menu. *Carbohydrates* 1998, 9:1-3.
21. Famularo G, De Simone C, Mateeuzzi D, Pirovana F Traditional and high potency probiotic for oral bacteriotherapy. *BioDrugs* 1999,12:455-470.
22. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J. Appl Bacteriol* 1989, 66:365-378.
23. Mitsuoka T. Intestinal bacteria and health. An introductory narrative. Japan. Harcourt Brace Javanovich, 1987; 179-94.
24. Ratcliffe B, McMillan J. The potential for beneficial manipulation of the gut microflora by dietary means. *BNF Nut Bull* 1999; 24:82-89.

25. Pol J. Improved mineral absorption. Prebiotic opportunities. *Int. Food Technol* 1999, May/Jun:9-11.
26. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of probiotics. *Br J Nutr* 1995, 125:1401-12.
27. O'Sullivan DJ. Methods of analysis of the intestinal microflora. England: Tannock GW, 1999;23-44.
28. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using probiotics. 1998, *Br. J. Nutr*, 80:S209-12
29. Ballongue J, Schumann C, Quignon P Effects of lactulose and lactinol on colonic microflora and enzymatic activity. *Sacand J Gastroentero* 1997, Suppl 222:41-44.
30. Terada A, Hara H, Katoaka M, Matsuoka T Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human fecal flora. *Microb Ecol Health Dis* 1992,5:43-50.
31. Crittenden RG. Prebiotia. England: Tannoels GW 1999;141-56.
32. Rowland IR, Tanaka R. The effects of transgalactosylated oligosaccharides on gut flora metabolisms associated with human fecal microflora. *J Appl Bacterio* 1993, 74:667-74.
33. Bouhnik YB, Flourié L, D' Agay-Abemsour D, Pochart P Gramet G, Durand M, Rambaud JC. Administration of transgalacto-oligosaccharides increases fecal bifidobacteria and modifies colonic fermentation metabolism in healthy humans. *d Nutr* 1997,127:444-48.
34. Ito M, Degunchi Y, Miyamori A, Matsumoto A, Kikuchi H, Matsumoto K, Kobayashi Y, Yakiama T, Kan T. Effects of administration of galactooligosaccharides on the human fecal microflora, stool weight and abdominal sensation. *Microb Eco[^] Health Dis* 1999,3:285-92.
35. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cumming JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995,108:975-982.
36. Roberfroid MB, Van Loo JAE, Gibson GR. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J Nutr* 1998, 128:11-19.
37. Hayakawa K, Mizutani J, Wada K, Masa T Yoshihara I, Mitsuoka T Effect of soybean oligosaccharides on human fecal microflora, *Microb Health Dis* 1990,3:322-31.
38. Benno Y, Endo K, Shiragami N, Sayama K Mitsuoka T Effects of raffinose intake in human fecal microflora. *Bifid Microfl* 1987, 6:59-63.
39. Kleesen B, Sykura B, Zunft HJ, Blaut JM Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr* 1997, 65 1397-402.