



Probióticos: la calidad importa

Paolo Pellegrino, MD y Marcos Perez III., MD

Los probióticos son una opción de tratamiento generalmente segura y han sido probados con resultados positivos en varias afecciones por la Colaboración Cochrane. Sin embargo, deben tener una composición de calidad adecuada y ser capaces de persistir en el intestino para ser eficaces y seguros.

Los probióticos son bacterias con efectos beneficiosos para la salud. La Colaboración Cochrane ha evaluado positivamente su eficacia y seguridad en varias indicaciones, como la diarrea infecciosa aguda [1]. Sin embargo, la Colaboración Cochrane también ha señalado que los preparados individuales pueden variar y que «se necesita más investigación para orientar el uso de regímenes probióticos concretos». Como se destaca en dos artículos de revisión recientes [2, 3], la eficacia y la seguridad de los probióticos no solo depende de las propiedades biológicas de especies bacterianas específicas y de sus cepas, sino también de la calidad de la composición de los preparados y de su capacidad de persistencia en el intestino.

Los productos farmacéuticos autorizados como medicamentos están sujetos a controles rigurosos de calidad; esto se aplica no solo a moléculas pequeñas y anticuerpos, sino también a los probióticos. Sin embargo, a los preparados clasificados como suplementos dietéticos o alimentos funcionales se les suele aplicar una normativa menos estricta. Una revisión reciente [2] basada en 38 evaluaciones de 31 productos probióticos comercializados encontró que, en el 37% (14/38) de los análisis, el producto contenía microorganismos distintos a los señalados en la etiqueta y en el 18% (7/38) se encontraron contaminantes. Además, solo 29 productos declaraban las cantidades previstas en sus etiquetas y en el 48% (14/29) se encontraron cantidades de bacterias diferentes a las que indicaban sus respectivas etiquetas. En total, solo el 29% (9/31) de los productos farmacéuticos cumplían sistemáticamente los tres criterios en todos los estudios (**Tab. 1**). El preparado que se evaluó con más frecuencia fue un producto de *Bacillus clausii* (Enterogermina®) que satisfizo los tres criterios de forma consistente en cinco estudios distintos.

Un reto clave para los probióticos administrados por vía oral es que deben sobrevivir al paso por el entorno hostil

(altamente ácido) del estómago para llegar al intestino en número suficiente para que resulten biológicamente activos. Así lo ilustra un estudio experimental en el que se demostró la supervivencia de varios preparados probióticos comercializados en tres entornos de simulación diferentes (dos con jugos gástricos y uno con jugo intestinal) [4]. De los 10 preparados que se probaron, solo tres mantuvieron el número inicial de microorganismos en dos entornos de simulación de jugos gástricos distintos y solo dos en el de jugo intestinal. El producto Enterogermina® de *B. clausii* fue el único producto que conservó su actividad biológica en las tres pruebas (**Fig. 1**), lo que puede atribuirse a su capacidad de formación de esporas [4].

Una revisión sistemática reciente ha evaluado la tasa de supervivencia de las bacterias probióticas administradas por vía oral durante el tránsito gastrointestinal, basándose en estudios clínicos con 17 estudios de cepas únicas y 13 estudios de productos multicepas [3]. Cuando la dosis administrada era superior a 1010 unidades formadoras de colonias/día, el probiótico podía recuperarse de las heces independientemente de la cepa utilizada. Esto era independiente de la duración del tratamiento.

El producto Enterogermina® con *B. clausii*, a pesar de haberse estudiado tras una única administración y a una dosis menor (6.000 millones de UFC [unidades formadoras de colonias] frente a los probióticos administrados hasta 100.000 millones de UFC), fue uno de los que más cantidad recuperó [3]. Este resultado parece confirmar en un entorno clínico los resultados observados en el modelo preclínico [4] y sugiere que las esporas son muy resistentes a las duras condiciones del tránsito gastrointestinal.

Al final, los autores concluyeron que la posología general de probióticos recomendada por parte de las agencias reguladoras no es lo suficientemente alta para que una cepa

Tab. 1. Conformidad con las declaraciones de la etiqueta de los productos probióticos comercializados en todo el mundo, centrándose en la composición bacteriana, la cantidad de células vivas y la presencia de microorganismos contaminantes. Reproducido con permiso de [2].

Producto	Fabricante	País	Conformidad (composición)	Conformidad (cantidad)	Contaminantes	Referencia
Benegut	Abbott	India	No	No	Sí	Kesavelu et al., 2020
Bifilac	Tablets India Ltd	India	No	Sí	Sí	Kesavelu et al., 2020
Bifilac GG	Tablets India Ltd	India	Sí	Sí	No	Kesavelu et al., 2020
Biogermin	Union Health S.r.l.	Italia	Sí	Sí	No	Celandroni et al., 2019
Codex	Zambon	Italia	Sí	Sí	No	De Vecchi et al., 2008
			Sí	Sí	No	Vecchione et al., 2018
Combiflora	Medopharm	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
Cyfolac	Karnataka Antib & Pharm Ltd	India	Sí	Sí	No	Kesavelu et al., 2020
Darolac	Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
Ecogro	Akum Drugs & Pharma	India	No	Sí	Sí	Patrone et al., 2016
Econorm	Dr. Reddy's Laboratories Ltd	India	Sí	N.D.	No	Kesavelu et al., 2020
Entero Plus	Glaxo India Ltd	India	Sí	Sí	No	Kesavelu et al., 2020
Enterogermina	Sanofi	Italia India	Sí	Sí	No	De Vecchi et al., 2008
			Sí	Sí	No	Vecchione et al., 2018
			Sí	Sí	No	Celandroni et al., 2019
			Sí	Sí	No	Patrone et al., 2016
			Sí	Sí	No	Kesavelu et al., 2020
Enterol capsules	Biodiphar	Bélgica	Sí	Sí	No	Vanhee et al., 2010
Enterol sachets	Biodiphar	Bélgica	Sí	Sí	No	Vanhee et al., 2010
Entromax	Mankind Pharma	India	No	Sí	No	Patrone et al., 2016
GNorm	Nouveau Medicament	India	Sí	N.D.	No	Kesavelu et al., 2020
GutPro	Riata Life Sciences Pvt Ltd	India	Sí	No	No	Kesavelu et al., 2020
Infloran	BERNA	Italia	Sí	No	No	Fasoli et al., 2003
Lacidofil	Merck	Polonia	No	Sí	No	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Sí	Sí	No	Korona-Glowniak et al., 2019
Lakcid	Biomed	Polonia	Sí	Sí	No	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Sí	Sí	No	Korona-Glowniak et al., 2019
Ospor	Matrix Pharma	Pakistán	Sí	No	No	Patrone et al., 2016
Pre Pro Kid	Fourrts India Laboratories	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
Pre Pro Kid L	Fourrts India Laboratories	India	No	No	Sí	Kesavelu et al., 2020
Reflora Z	Sundyota Numandis	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
Regutol	Alembic Pharmaceuticals Ltd	India	No	Sí	Sí	Kesavelu et al., 2020
Remune AI	Sundyota Numandis	India	No	No	No	Kesavelu et al., 2020
SPORLAC	Sanzyme Ltd	India	Sí	No	No	Kesavelu et al., 2020
Super Flora GG	Sundyota Numandis	India	Sí	No	No	Kesavelu et al., 2020
Tufpro	Virchow Biotech Pvt. Ltd.	India	No	No	Sí	Patrone et al., 2016
ViBact	USV	India	No	Sí	Sí	Kesavelu et al., 2020
Vizylac	Torrent Pharmaceuticals Ltd	India	Sí	No	No	Kesavelu et al., 2020

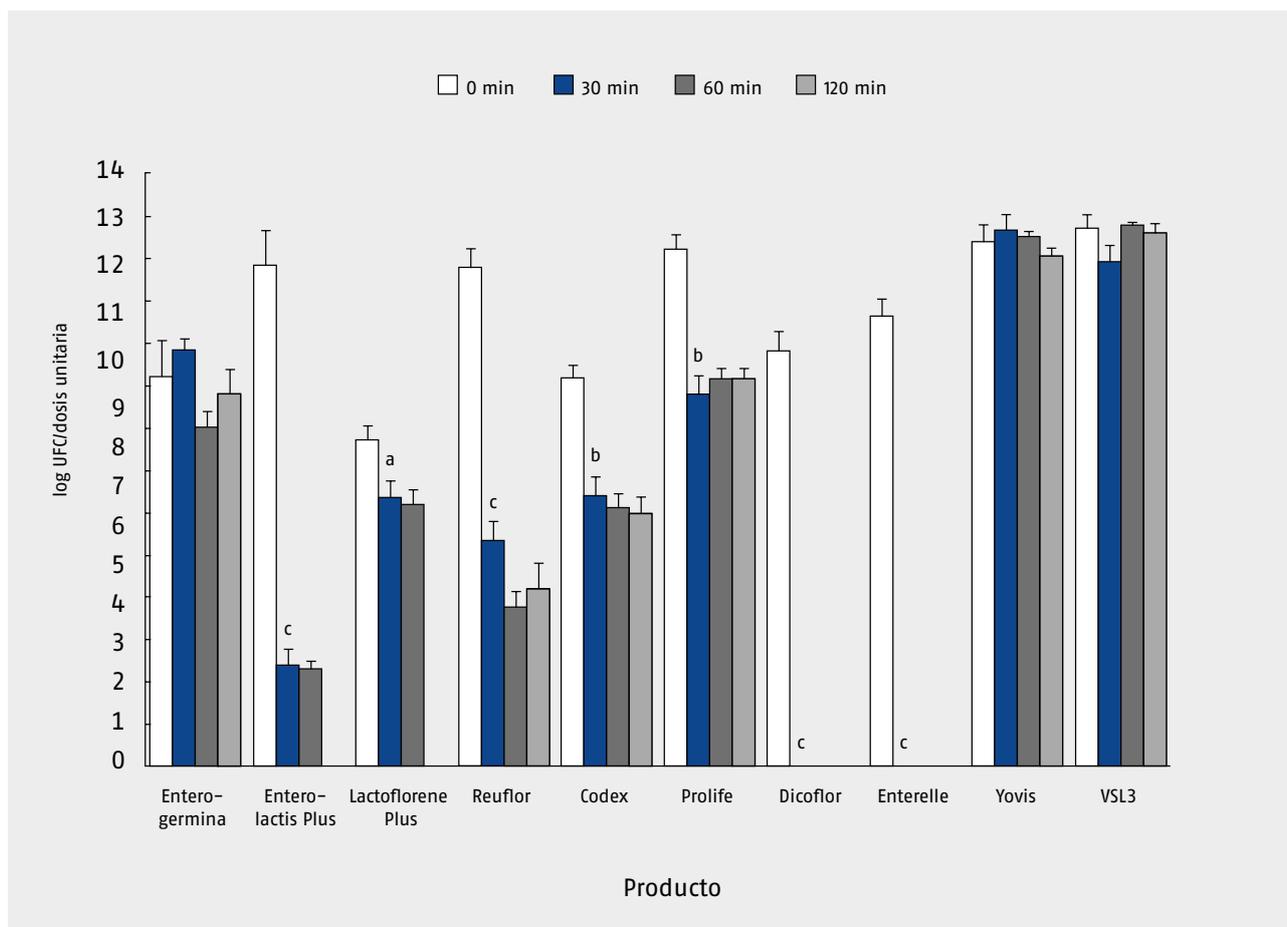


Figura 1. Viabilidad de la formulación probiótica tras la incubación en uno de los dos entornos de simulación de fluidos gástricos. Los datos se expresan como logaritmo de las unidades formadoras de colonias (UFC) de cada producto. Reproducido con permiso de [4].

sobreviva, persista y sea eficaz en el intestino. Además, se observó que la resistencia al tránsito gastrointestinal es específica de cada cepa y que las bacterias formadoras de esporas son las que tienen mayor capacidad de supervivencia y persistencia. Resulta interesante que, entre las formadoras de esporas incluidas en el estudio, *B. clausii* parece tener una mayor capacidad de resistencia al tracto gastrointestinal [3].

Concluimos que es necesario un mayor rigor en el control de la calidad farmacéutica de los productos probióticos comercializados y que la misma atención debe prestarse para dilucidar plenamente la capacidad de la cepa para alcanzar y persistir y multiplicarse en el intestino. Esta última característica parece depender de la cepa y verse poco afectada por la matriz o por la dosis, especialmente cuando los probióticos se administran en dosis inferiores a 10.000 millones de UFC. El producto Entero-germina® con *B. clausii* parece ser uno de los pocos preparados que cumplen sistemáticamente los criterios requeridos de calidad de la composición, supervivencia y persistencia.

Literatura

- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;11:CD003048.
- Mazzantini D, Calvigioni M, Celandroni F, Lupetti A, Ghelardi E. Spotlight on the compositional quality of probiotic formulations marketed worldwide. *Frontiers in Microbiology* 2021;12.
- Morelli L, Pellegrino P. A critical evaluation of the factors affecting the survival and persistence of beneficial bacteria in healthy adults. *Beneficial Microbes* 2021;12:321–31.
- Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, et al. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. *Frontiers in Medicine* 2018;5.

Conflicto de intereses: P. Pellegrino y M. Perez III. son empleados de Sanofi.

Divulgación: Redacción y publicación médicas financiadas por Sanofi.

Información sobre el manuscrito

Presentado el día: 29.10.2021

Aceptado el día: 01.04.2022

Publicado el día: 02.05.2022