

“El probiótico del futuro ya existe” —tiene nombre, cepa y más de veinticinco años de evidencia—

Diálogo con el Prof. Eamonn M. M. Quigley en el lanzamiento de Alflorex®

Con varias décadas dedicadas al estudio de la motilidad gastrointestinal y la microbiota, el Prof. Eamonn M. M. Quigley —director del Underwood Center for Digestive Disorders del Houston Methodist Hospital— visitó Montevideo en ocasión del lanzamiento de Alflorex®. Ante un auditorio de gastroenterólogos uruguayos, ofreció una conferencia en profundidad sobre la evidencia de la cepa *Bifidobacterium longum* 35624™ y respondió preguntas que reflejan los dilemas cotidianos de la práctica clínica. La siguiente síntesis recoge ese intercambio de preguntas y respuestas.



Usted lleva décadas estudiando la microbiota intestinal. ¿Cómo explicaría la evolución de nuestra comprensión del SII en ese período?

Ha sido un camino apasionante. Cuando comencé, el síndrome de intestino irritable era casi un diagnóstico de exclusión, algo que se mencionaba con cierta vergüenza académica. Se lo asociaba a factores psicológicos, a una personalidad determinada, incluso se lo minimizaba. Hoy sabemos que es una condición real, con una fisiopatología compleja que involucra la microbiota intestinal, la permeabilidad de la barrera epitelial, la activación inmunológica de bajo grado y el eje bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central. El giro copernicano fue comprender que el intestino no es solo un tubo digestivo: es un órgano inmunológico, neurológico y endócrino en sí mismo.

¿Cuáles son las evidencias más sólidas del rol de la microbiota en el SII?

Hay varios pilares. Primero, el SII postinfeccioso. Después de una gastroenteritis aguda, un subgrupo significativo de pacientes desarrolla SII, lo que implica que la perturbación microbiana puede disparar el síndrome. Segundo, los antibióticos como factor de riesgo, especialmente cuando se administran en la infancia; si un niño recibe muchos antibióticos en los primeros años de vida, es más probable que desarrolle problemas gastrointestinales funcionales en la adultez.

Tercero, el SIBO, el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, que produce perfiles de gas distintos y se asocia a fenotipos específicos de SII. Cuarto, la señalización microbiota-intestino-cerebro: las bacterias se comunican con el sistema nervioso entérico a través de histamina, mediadores inflamatorios y mastocitos. Cuando esa comunicación se distorsiona, el intestino envía señales de alarma amplificadas al cerebro.

Hay tantos probióticos en el mercado... ¿cómo se diferencia uno de calidad?

Este es un punto crítico. La gran mayoría de los probióticos que existen en el mercado no tienen control de calidad, no están caracterizados, no sabemos qué hacen y no tenemos evidencia de que aporten ningún beneficio. Por eso es tan importante que un probiótico sea un organismo original, caracterizado y estudiado. En el caso de *Bifidobacterium longum* 35624™, cuando iniciamos este camino, trabajamos junto con Procter & Gamble, que desarrolló una tecnología basada en genómica muy importante: básicamente crearon un sistema de código de barras genómico —similar al que se usa en supermercados— para garantizar que cada lote, cada producto, contenga exactamente *Bifidobacterium longum* 35624™ y nada más. No muchos probióticos pueden garantizar eso. Y hoy, las autoridades regulatorias en el área de probióticos exigen que todo probiótico comercializado esté caracterizado completamente a nivel de genoma completo. Eso es lo que garantiza que se trata del organismo original.

¿Cómo se desarrolló la cepa 35624™ y qué fue lo más sorprendente del proceso?

La pregunta de partida era sencilla en su enunciado pero difícil de responder: *¿cómo luce la microbiota de una persona verdaderamente sana?* No hablamos de alguien sin diagnóstico, sino de una persona que reunía todos los marcadores positivos de salud digestiva. A partir de esa microbiota ideal aislamos un grupo de cepas candidatas y las sometimos a un ciclo completo: caracterización, estudios in vitro, estudios de arreglos génicos, ensayos en animales, y recién entonces estudios clínicos.

Lo que más nos sorprendió fue que al inicio esperábamos que el *Lactobacillus salivarius* 4331 fuera el candidato ganador — era la bacteria de moda en aquel momento. Pero fue la *Bifidobacterium longum* 35624™ la que superó todas las pruebas con claridad. El primer ensayo controlado con placebo, publicado en *Gastroenterology* en 2005 por O'Mahony y colaboradores, demostró que la cepa 35624™ era significativamente superior tanto al *Lactobacillus* como al placebo en pacientes con SII. A veces la biología nos corrige las hipótesis.

¿Qué diferencia a un “probiótico de precisión” de los productos genéricos disponibles en el mercado?

Esa es quizás la pregunta más importante que un gastroenterólogo puede hacerse hoy. La palabra “probiótico” se ha convertido en un término de marketing que abarca desde cultivos de yogur hasta productos de eficacia demostrada. La diferencia es abismal.

Un probiótico de precisión cumple tres condiciones: primero, el microorganismo está perfectamente identificado a nivel de cepa —*no sólo de género y especie, sino del código exacto, como el 35624™*—; segundo, la dosis utilizada en los estudios clínicos es la que llega efectivamente al producto comercializado; y tercero, existe evidencia clínica específica para la indicación terapéutica que se pretende. Cuando un colega me pregunta si debe recomendar “un probiótico” a un paciente con SII, le respondo: no cualquier probiótico. Uno específico, con un ensayo clínico que lo respalde.

¿Cuánta evidencia existe hoy sobre la cepa 35624™ en SII?

Los estudios publicados en revistas como *The American Journal of Gastroenterology* y *Gut* muestran, de forma consistente, que alrededor del 60 % de los pacientes con SII que reciben esta cepa experimentan una mejoría significativa en sus síntomas principales: dolor abdominal, distensión, alteraciones del tránsito y urgencia evacuatoria. Estos son estudios randomizados y controlados con placebo.

Lo que más me satisface es que los ensayos realizados en atención primaria —*es decir, en condiciones que replican la práctica clínica real*— arrojaron resultados incluso más robustos que los de los estudios iniciales. Eso es lo contrario de lo que suele ocurrir con los fármacos, cuyos efectos tienden a atenuarse cuando se llevan a la práctica cotidiana.

El eje intestino-cerebro es un concepto cada vez más relevante en el manejo del SII.

¿Cómo opera este mecanismo y qué papel juega la cepa 35624™?

El eje intestino-cerebro es bidireccional: el cerebro modula la función intestinal a través del sistema nervioso autónomo y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, pero el intestino también envía señales al cerebro de manera constante, principalmente a través del nervio vago y de mediadores como la serotonina, de la cual el 90 por ciento se produce en el tracto gastrointestinal.

En el SII, esta comunicación está alterada. El intestino está, literalmente, enviando señales de alarma al cerebro de forma amplificadas, lo que genera dolor visceral, ansiedad y un círculo vicioso de retroalimentación negativa.

La cepa 35624™ actúa sobre varios puntos de este circuito: reduce la inflamación de bajo grado en la mucosa, fortalece la barrera epitelial y modula la activación de las células inmunes que interactúan con las terminaciones nerviosas aferentes. Al calmar ese “ruido” intestinal, mejora también el estado general del paciente, incluyendo los síntomas de ansiedad asociados al trastorno.

¿Importa la dosis del probiótico?

¿Cuándo es mejor tomarlo?

En cuanto a la dosis, no importa tanto como uno podría pensar, y eso es una buena noticia. Lo que sí importa es que la preparación garantice que el paciente recibe la dosis activa hasta el final del período de tratamiento.

Típicamente los fabricantes sobrecargan el producto, sabiendo que durante la vida útil se perderá algo de viabilidad. Lo que sí se ha demostrado es que durante toda la vida útil del producto, el paciente recibe al menos 10^8 unidades, que es la dosis efectiva. Si el producto contiene 10^{10} o 10^9 no importa, mientras se mantenga sobre 10^8 durante toda la vida útil.

En cuanto al momento de tomarlo, para mis pacientes la recomendación es simplemente que lo tomen cuando se acuerden. Puede tomarse junto con antibióticos sin problemas.

¿Sobrevive el probiótico al ácido gástrico y la bilis para llegar al intestino?

En general, para la mayoría de los probióticos, honestamente no lo sabemos. Lo que sí podemos decir es que para la dosis recomendada de *Bifidobacterium longum* 35624™, sí se ha demostrado que sobrevive la acidez gástrica y la bilis, y que efectivamente llega al tracto gastrointestinal. Pero esto no está documentado para la mayoría de los probióticos. Como regla general, la dosis efectiva de un probiótico se encuentra entre 10^8 y 10^9 , pero muy pocos han sido estudiados a distintas dosis. En cuanto a los probióticos formulados como esporas, es un concepto interesante, y algunos son efectivos. No hemos trabajado con ellos, pero al menos mientras sean viables, califican como probióticos. Lo que sí se exige es que pasen por los mismos estudios rigurosos que cualquier otro.

¿Hay algún riesgo en el uso de probióticos durante el embarazo?

No, no debería haber ningún problema relacionado con el embarazo. Es una muy buena pregunta. De hecho, se han realizado muchos ensayos con probióticos en mujeres embarazadas, evaluando el efecto sobre el recién nacido. El estudio más grande que se haya realizado con un probiótico fue llevado a cabo en India, en población de bajos recursos con embarazos de alto riesgo: se administró un probiótico y se demostró que reducía la mortalidad infantil. Ese estudio fue financiado por la Fundación Gates, creo que con un lactobacillus, y fue publicado en Nature hace algunos años. Involucró miles de mujeres, y evidentemente fue seguro.

¿Por cuánto tiempo debe tomarse un probiótico como *Bifidobacterium longum* 35624™ y qué sucede cuando se suspende?

En primer lugar, es fundamental entender que el microbioma es increíblemente estable: cuando se lo modifica, hace todo lo posible por volver a su estado basal. Hoy sabemos que los probióticos no ejercen su efecto modificando la composición del microbioma. Lo que hacen es actuar a través de otras vías: influyen sobre la inflamación, sobre el metabolismo, pero no cambian realmente la naturaleza del microbioma.

Y cuando se deja de tomarlos, el efecto desaparece. Para mantener el beneficio en una condición crónica como el SII, el paciente debe continuar tomando el probiótico de manera indefinida. Esto es válido para cualquier probiótico efectivo en condiciones crónicas. Ahora bien, en condiciones más agudas, como la diarrea asociada a antibióticos, puede ser suficiente un tratamiento breve.

¿Puede administrarse un probiótico al mismo tiempo que un antibiótico?

Con *Bifidobacterium longum* 35624™, la respuesta es sí: puede tomarse junto con un antibiótico sin inconvenientes, ya que este probiótico no se ve afectado por los antibióticos comunes. De hecho, existe un estudio –creo que del grupo de Camilleri– que demostró que los probióticos pueden reducir significativamente la incidencia de diarrea asociada a antibióticos, pero sólo si se administran hacia el final del curso de antibióticos. Si se espera a que finalice el tratamiento antibiótico, el efecto es prácticamente nulo. Por lo tanto, no solo es seguro, sino potencialmente beneficioso administrarlos simultáneamente. Respecto a la estrategia de seguir a la rifaximina con un probiótico, es una idea lógica en teoría, pero hasta donde sé no ha sido publicada formalmente.

¿Qué mensaje final le daría al gastroenterólogo que llega a la consulta con un paciente con SII que no responde a los tratamientos convencionales?

Le diría que amplíe su mapa terapéutico. El SII es una condición heterogénea: hay pacientes con predominio de disbiosis, otros con hipersensibilidad visceral dominante, otros con una historia de antibióticos o infecciones que perturbaron su ecosistema. No todos responden a los mismos tratamientos. Lo que la cepa 35624™ ofrece es una intervención con mecanismo de acción documentado sobre la microbiota y el eje intestino-cerebro, con más de veinte años de investigación básica y clínica publicada en las revistas más rigurosas del área, y con un perfil de seguridad sólido. No es un suplemento genérico: es un probiótico de precisión. La pregunta ya no es “¿probiótico sí o no?”, sino “¿cuál, en qué dosis, con qué evidencia y para qué paciente?”. Esa es la pregunta correcta.

- La presentación del Prof. Quigley en Montevideo reunió a gastroenterólogos de todo el país en el marco del lanzamiento de **Alflorex®** en Uruguay.
- Durante la sesión de preguntas y respuestas, el Dr. Quigley también abordó el debate sobre simbióticos y la definición técnica de probiótico –“mientras un microorganismo siga vivo, puede considerarse probiótico”– y reconoció que muchos estudios en humanos en este campo aún no tienen la potencia estadística necesaria para responder preguntas de segundo orden.
- Esa honestidad intelectual, combinada con la solidez de la evidencia disponible para la cepa 35624™, fue lo que más valoraron los asistentes.