

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL
DE LAS AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**“ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE
LACTOBACILLUS PLANTARUM EN COMPARACIÓN
CON EL GRUPO FARMACOLÓGICO ESTATINAS EN
LA PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR”**

LIZETH MELISSA CASTRO ROJAS

SAN JOSÉ, AGOSTO 2019

Contenido

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	12
Planteamiento del problema	12
Objetivos	15
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
Justificación.....	16
Antecedentes.....	18
Internacional	¡Error! Marcador no definido.
CAPITULO II. MARCO TEORICO.....	28
Sistema cardiovascular.....	¡Error! Marcador no definido.
Composición	28
Función	29
Enfermedades del sistema cardiovasculares.....	30
Cardiopatía Isquémica:	32
Enfermedades cerebrovasculares	32
Insuficiencia Cardíaca o fallo cardíaco:	33
Hipertensión Arterial:	33
Factores de Riesgo de enfermedades Cardiovasculares.....	34
No Modificables.....	35
Modificables	35
Colesterol.....	40
Metabolismo del Colesterol	42
Relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares.....	42

Aterosclerosis	43
Microbiota Intestinal	45
Principales funciones de la Microbiota Intestinal.....	47
Patologías relacionadas con la Microbiota Intestinal.....	48
Septicemia, shock y fallo multiorgánico.	48
Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)	48
Cáncer de colon.....	49
Enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa	49
Síndrome de intestino Irritable (SII)	49
Etiología del Riesgo cardiovascular en la obesidad por cambio de la microbiota intestinal a causa de la dieta.....	50
Probióticos.....	56
Mecanismo de acción de los probióticos.	58
Nomenclatura de los probióticos.....	60
Usos clínicos de los probióticos.....	61
Dosis de los probióticos.....	64
Evaluación de los probióticos.	65
<i>Lactobacillus plantarum</i>	67
Propiedades de <i>Lactobacillus plantarum</i>	69
Aplicaciones.....	70
Seguridad de las cepas de <i>L. plantarum</i>	71
Eficacia de las cepas <i>Lactobacillus plantarum</i>	72
Enfermedades y <i>Lactobacillus plantarum</i>	73
Mecanismo de acción de <i>Lactobacillus plantarum</i> en la Prevención del Riesgo cardiovascular.	74
□ Complemento alimenticio que contiene, <i>L. plantarum</i> y Monacolina K.....	78

Aava Labs Probiolac.....	80
Estatinas	81
Actividad biológica de las estatinas	81
Efectos de las estatinas	82
Efectos extra lipídicos cardiovasculares de las estatinas.....	84
Estatinas y otras patologías.....	86
Dosis de estatinas	89
Mecanismo de acción	89
Efectos secundarios	92
Eficacia de estatinas	93
Seguridad de estatinas	95
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	97
Diseño de la investigación.....	97
Enfoque de la investigación	97
Criterios de inclusión y exclusión	98
Categorías de análisis	98
CAPITULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	100
Mecanismo de acción de <i>Lactobacillus plantarum</i> en la disminución del riesgo cardiovascular	100
Efectividad y seguridad de <i>Lactobacillus plantarum</i> y Estatinas en la prevención cardiovascular.....	112
Comparación de la efectividad y seguridad de <i>Lactopacillus plantarum</i> y estatinas.....	127
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	140
REFERENCIAS	143

Contenido de Tablas

Tabla 1. Alteraciones en la microbiota intestinal a causa de la obesidad.....	55
Tabla 2. Nomenclatura utilizada para los probióticos, <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	60
Tabla 3. Principales cepas utilizadas como probióticos en terapia humana.	60
Tabla 4. Especies de <i>Lactobacillus</i> , detectadas en las heces, saliva o alimentos.....	68
Tabla 5. Probióticos que contienen <i>Lactobacillus plantarum</i>	78
Tabla 6. Efecto de <i>Lactobacillus plantarum</i> sobre diferentes vías reductoras de colesterol.	102
Tabla 7. Efecto de <i>Lactobacillus plantarum</i> sobre las sales biliares y absorción de colesterol intestinal.....	104
Tabla 8. Efecto sobre la absorción de lípidos intestinales por <i>Lactobacillus plantarum</i>	106
Tabla 9. Efectos de <i>Lactobacillus plantarum</i> sobre la inhibición de la síntesis de colesterol de colesterol hepático y absorción intestinal de colesterol.....	107
Tabla 10. Mecanismo reductor del peso corporal.	109
Tabla 11. Disminución en la producción de colesterol.	110
Tabla 12. Efecto <i>Lactobacillus plantarum</i> sobre niveles de colesterol.	111
Tabla 13. Presiones reportadas tras utilización de <i>Lactobacillus plantarum</i> recombinado y <i>Lactobacillus plantarum</i> sin recombinar.....	118
Tabla 14. Reducciones en la actividad de alfa-amilasa, alfa-glucosidasa y la lipasa pancreática a causa de <i>Lactobacillus plantarum</i>	119
Tabla 15. Características de los individuos elegidos para el estudio.	124
Tabla 17. Reducciones de colesterol total y LDL en pacientes con alto riesgo cardiovascular. .	130
Tabla 18. Comparación de la seguridad de <i>Lactobacillus plantarum</i> y estatinas.....	131

Contenido de figuras

Figura 1. Sistema Circulatorio	30
Figura 2. Fuentes de colesterol y funciones.....	41
Figura 3. Biomarcadores presentes en la placa aterosclerótica relacionados con la enfermedad coronaria.	45
Figura 4. Etapas del desarrollo de la microbiota intestinal.....	46
Figura 5. Condiciones que deben cumplir los microorganismos para ser catalogados como probióticos.....	58
Figura 6. Efectos del uso de probióticos, prebióticos y simbióticos.	64
Figura 7. Lactobacillus plantarum.....	68
Figura 8. Potenciales mecanismos de Lactobacillus plantarum.....	78
Figura 9. Reducción en los niveles de colesterol y triglicéridos por las estatinas.	83
Figura 10. Estudios importantes realizados en pacientes con tratamiento de estatinas y en prevención primaria y secundaria.....	86
Figura 11. Dosificación de las estatinas.	89
Figura 12. Mecanismo de acción de las estatinas.....	90
Figura 13. Acción de las estatinas sobre la función endotelial.	91
Figura 14. Evaluación de la eficacia de las estatinas.....	94
Figura 15. Clasificación de la terapia con estatina de baja, moderada o alta intensidad en la reducción anticipada de C-LDL de acuerdo con las guías ACC/AHA 2013.....	94

Figura 17. Excreción de las sales biliares en ratones machos, alimentados con *Lactobacillus vivo* (PL), *Lactobacillus muerto* (PD) y el grupo de control..... 102

Agradecimientos

Primeramente, quiero dar gracias a Dios quien en todas las circunstancias me ha guiado y acompañado durante el proceso, hasta llegar al día de hoy. Gracias por ser mi gran fortaleza y luz durante tantos momentos difíciles que han tratado de opacar toda mi carrera, por ser mi guía silencioso y mi mejor amigo a lo largo de mi vida y en especial, a partir del momento en el cual decidí estudiar farmacia.

En segundo lugar, quiero dar gracias a mis dos grandes inspiraciones, mi mamá Sabrina Rojas y mi tía Beileida Rojas, quienes a través de su entrega han hecho posible esta meta para mí. Gracias por enseñarme el valor de la responsabilidad, lucha, y la importancia de superar en mejor forma cada obstáculo que la vida presenta. Gracias por acompañarme en todo momento, por las madrugadas, por su gran amor y apoyo que ha sido mi motor a lo largo de todos estos años. Son y siempre serán mis dos grandes amores.

De forma especial, quiero agradecer a quien por muchos años me colmó de amor, esperanza, y confianza plena en mis capacidades como estudiante, a una persona que ya no se encuentra conmigo y no alcanzó a estar presente en la culminación de esta etapa, a mi tía Gladys Rojas, sin duda su partida de mi lado durante los últimos cuatrimestres de carrera, fue un golpe duro para mí. Sin embargo, prevalecerá en mí por siempre su espíritu de lucha y fortaleza, gracias por acompañarme durante 5 años de carrera y nunca dudar de mí. Te llevaré por siempre en mi corazón.

También agradecer su granito de arena durante todo este proceso a otros familiares como mi papá, mis otras tías y familiares en general quienes de una u otra forma han sido mi apoyo de alguna forma, gracias por su atención y comprensión.

De igual forma quiero agradecer a mis grandes amigas quienes han hecho más cálido todo este proceso, Paola Niño, Valeska Pérez, Natalia Alfaro, gracias por su comprensión y ayuda en largas jornadas de estudio, por ser mi soporte en muchas ocasiones en las cuales ganaba la fatiga. A mis amigas de infancia y de colegio quienes me han acompañado en todo lo que han podido,

María Fernanda Meléndez, Jazmín Alvarado, y sin duda mi gran amiga y prima Stephany Gamboa por ser mi fiel confidente.

Finalmente, a mi tutor, el Dr. Luis Diego Brenes por su paciencia y ayuda durante toda la realización de la tesis. Gracias por orientarme siempre en la mejor forma y conducir todo este proceso hasta el éxito total.

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis tres pilares, primero a Dios porque sin él sin duda alguna no podría haber conseguido nada de lo que actualmente poseo, ni tampoco llegar hasta el final de la carrera. Y a mis dos grandes fuentes de inspiración mi mamá Sabrina Rojas y mi tía Beleida Rojas, son ustedes mi fortaleza y han hecho posible todo esto, siempre les estaré eternamente agradecida. A mi ángel eterno que siempre estuvo de forma incondicional para mí, mi tía Gladys.

Gracias por confiar incondicionalmente en mí y ayudarme en todo lo que les fue humanamente posible, y Dios por nunca desampararme.

Resumen

El objetivo principal de esta investigación fue analizar la eficacia y seguridad de *Lactobacillus plantarum* en comparación con el grupo farmacológico estatina en la prevención del riesgo cardiovascular con la finalidad de recopilar una serie de información que permitiera dar respuesta a esta interrogante.

Se tomó en cuenta artículos, investigaciones pasadas y revistas con la finalidad de responder a la interrogante propuesta para la investigación. Se utilizaron artículos a partir del año 2014 hasta la actualidad, sin embargo, artículos relevantes de años pasados también se incluyeron, principalmente porque el grupo farmacológico estatinas, corresponde a compuestos de larga trayectoria y cuentan con importantes investigaciones en años anteriores al 2014.

En esta investigación no se hizo distinción por dosis de *Lactobacillus plantarum* ya que las dosis de probióticos se encuentran establecidas de forma general, del mismo modo, para las estatinas no se clasificó por dosis utilizada. Asimismo, no se hizo distinción por cepa de *Lactobacillus plantarum*, ya que esta se trataba de una comparación de forma general y de hacerse

diferenciación por cepas se hubiese necesitado una clasificación también por tipo de estatina, y esta no fue la finalidad original.

De forma general se concluyó con que *Lactobacillus plantarum* y estatinas presentan mayor eficacia en la prevención cardiovascular mediante la reducción de niveles séricos de colesterol, ya que este es el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

Se recomienda cuantificar de mejor forma todos los parámetros por los cuales *Lactobacillus plantarum* ejerce sus efectos cardíacos, con la finalidad de establecer con mayor claridad evidencia científica que permita respaldar su uso.

Lista de Abreviaturas

ACV: Ácidos grasos volátiles.

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta.

ALT: alanina transaminasa.

ARNm: ARN mensajero.

AST: Aspartato transaminasa.

ATP: Adenosín trifosfato.

BAL: Bacterias ácido lácticas.

BSH: Enzima hidrolasa de sales biliares

CD40: Proteína coestimuladora 40.

CTP-1: Citidina trifosfato-1.

DM: Diabetes Mellitus.

ECNT: Enfermedades crónicas no transmisibles.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

eNOS: Óxido nítrico endotelial.

ERC: Enfermedad crónica renal.

EVC: Enfermedad vascular cerebral.

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IL-10: Interleucina-10.

IL-1 β : Interleucina-1-beta.

IL-6: Interleucina 6.

IL-8: Interleucina-8.

IMC: Índice de masa corporal.

IP-10: Proteína inducida por interferón gamma 10 de monocitos 1.

L. plantarum: Lactobacillus plantarum.

LEP: Leptina.

LPS: Lipopolisacáridos.

MCP-1: Proteína quimiotáctica.

MI: Microbiota intestinal.

NO: Óxido nítrico.

PAR-1: Receptor 1 activado por proteínasa.

PCR: Proteína C-reactiva.

PPAR: Receptor de peroxisoma-proliferador-activado.

SII: Síndrome Inflamatoria Intestinal.

SNC: Sistema nervioso central.

TLR-4: Receptores tipo toll.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

ZO-1: Zónula occludens.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

A través del tiempo, las enfermedades cardiovasculares han afectado significativamente. gran parte de la población mundial representando así, un riesgo para la salud humana. Este grupo de padecimientos posee diversas causas, entre las que se destaca niveles de colesterol elevados que tienen como consecuencia la discapacidad del individuo en sus funciones diarias. La acumulación del colesterol en tejidos y sangre comprende severos efectos de carácter prevalente en la población. Este principio se cumple especialmente, en las células endoteliales formadoras de la pared arterial, en las cuales, la acumulación de colesterol origina la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Diversas investigaciones epidemiológicas y retrospectivas han logrado demostrar la relación directa que existe entre la morbimortalidad por causas cardiovasculares con el colesterol total y el colesterol unido a Lipoproteína de Baja Densidad (C-LDL). (Maldonado *et al*, 2012, párr. 4)

Según, la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2030 se ha pronosticado que las enfermedades cardiovasculares se convertirán en la principal causa de muerte, con una afectación de aproximadamente, 23,6 millones personas a nivel mundial. Entre las principales causas del desarrollo de enfermedades cardiovasculares se encuentra la hipercolesterolemia, siendo responsable de más de un 45 % de los casos de ataques al corazón en la zona de Europa occidental. Se ha calculado que aquellos pacientes con niveles elevados de colesterol poseen tres veces un riesgo mayor de sufrir ataques al corazón. Por ende, es importante, reducir los niveles de coles en sangre y una manera es cambiando la alimentación, realizar ejercicio, con frecuencia y de considerarse necesaria, un tratamiento farmacológico. Sin embargo, los fármacos reductores de colesterol son costosos y tiene efectos secundarios significativos. (Márquez *et al*, 2017, párr. 3)

Debido a la asociación, existente entre los altos niveles de colesterol y el riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y otras enfermedades vasculares, conforme se dé un aumento de esta sustancia, aumenta el riesgo de padecer alguno de estos padecimientos. Niveles altos de colesterol son la causa de aproximadamente un 18 % de enfermedad cerebrovascular, un 59% de la enfermedad coronaria, revelando así un total de muertes de 8%. Alrededor del mundo explica varios años de vida ligados a discapacidad aproximadamente 40,4 millones de años ajustados a condiciones de discapacidad ocasionando pérdidas en el ámbito individual y colectivo. Al mismo tiempo se encuentra entre los tratamientos que representa más

gasto en la mayoría de los países, siendo las estatinas los fármacos más vendidos a nivel mundial. (Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, SF, párr. 1,2.)

Hasta ahora el estudio más amplio realizado con una muestra de 147 millones de personas tomada de diversos países como Estado Unidos, México, Alemania, Escocia, Inglaterra, Japón, Jordania y Tailandia, refleja que gran parte de quienes padecen hipercolesterolemia, no reciben el tratamiento necesario, con la finalidad de reducir el riesgo de problemas cardiovasculares como lo son infartos de miocardio y ataques apopléticos. Muchas personas no desean seguir tratamientos farmacológicos o no se encuentran informadas completamente e ignoran la importancia de la hipercolesterolemia como factor de riesgo común de la mortalidad cardiovascular precoz. Aunque la cobertura de medicamentos contra el colesterol se encuentre disponible, la medicación eficaz sigue siendo decepcionantemente, baja. (OMS, 2011, párr. 1, 4)

Una disminución en el consumo de grasa saturada representa un efecto protector de al menos un 14% en lo que serían eventos cardiovasculares, de igual forma un descenso en el consumo de ácidos grasos saturados puede reducir el colesterol LDL, aproximadamente por cada mmol/L (unos 40mg/dL) de disminución de dicha fracción lipídica, la incidencia de eventos cardiovasculares se disminuye en un 20 % en 5 años. (Cabezas, Hernández, Vargas, 2016, párr. 19).

Para el tratamiento de niveles elevados de colesterol se encuentran disponibles variados tratamientos. Las estatinas comprenden un grupo farmacológico altamente aceptado no solo por su disminución de colesterol-LDL, sino también por su aumento de colesterol-HDL. Los secuestrados de ácidos biliares, de igual forma, ejercen un efecto reductor, sin embargo, su efecto sobre el colesterol-HDL, no es significativo y sus efectos gastrointestinales no son favorables, la ezetimiba posee efectos similares, ya que, su aumento en el colesterol-HDL no es clínicamente relevante. También, se encuentran los ácidos nicotínicos y los fibratos, los cuales, poseen interacciones con las estatinas produciendo importantes efectos hepatotóxico. (Maldonado *et al*, 2012, párr. 50)

La salud intestinal se relaciona directamente, con la salud del hospedero y es posible manipular esta para obtener efectos beneficiosos sobre la calidad de vida y en especial, relacionado con la disminución del riesgo cardiovascular. La presente investigación tiene como finalidad analizar la eficacia y seguridad entre la utilización de *Lactobacillus plantarum* en la reducción del

colesterol con el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular, y las estatinas como fármacos más utilizados en la reducción de colesterol conllevando al mismo objetivo en la reducción cardíaca.

¿Cuál de las alternativas entre *Lactobacillus plantarum* y el grupo farmacológico Estatinas posee mayor eficacia y seguridad para la prevención del riesgo cardiovascular?

Objetivos

Objetivo General

- Analizar la efectividad y seguridad de *Lactobacillus plantarum* versus estatinas para la prevención cardiovascular.

Objetivos Específicos

- Identificar el mecanismo acción por el cual *Lactobacillus plantarum* disminuye el riesgo cardiovascular.
- Describir la eficacia y seguridad de *Lactobacillus plantarum* y estatinas en la prevención cardiovascular.
- Comparar la eficacia y seguridad de *Lactobacillus plantarum* versus el grupo farmacológico estatinas.

Justificación

Hoy en día, existen un sin número de enfermedades que afectan a la población, sin hacer ningún tipo de excepción. A través de la historia han existido diversas enfermedades con mayor o menor afectación en la población, no obstante, las enfermedades cardiovasculares han permanecido en mayor proporción. Este conjunto de padecimientos afecta sin ninguna clase de distinción de edad, desde adultos hasta niños, incluso se ha logrado observar afectaciones cardíacas en recién nacidos. Es por esta razón, la gran relevancia que tiene la investigación sobre un padecimiento que afecta a gran parte de la población.

Como bien se conoce, el colesterol es una sustancia de gran importancia para la salud humana y de carácter similar a la grasa. Este se encuentra presente en las membranas celulares, a partir del sistema nervioso al hígado y al corazón, donde es requerido por el organismo para fabricar hormonas, ácidos biliares, vitamina D y otras sustancias. No obstante, niveles por encima de la cantidad requerida por el cuerpo, ocasionan depósitos en las arterias en donde puede ocasionar un estrechamiento o endurecimiento de las arterias por depósito de colesterol en las paredes. Debido a que cualquier persona puede tener colesterol elevado y que este se trata de un riesgo que incrementa la posibilidad de enfermedad cardiovascular es de carácter crucial poder controlarlo desde etapas tempranas. (Álvarez, 2007, párr. 1, 4)

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), entre las que se encuentra la enfermedad cardiovascular y dentro de ellas la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares, poseen tasas epidémicas altas, contribuyendo así a la mortalidad en general. Es importante destacar que estas enfermedades ocasionan discapacidad en años potenciales en vida saludable y por consiguiente de productividad económica. (Vega, Guimará, Vega, 2011, párr.1)

Para el tratamiento de estos padecimientos, gran parte de las agrupaciones científicas en distintos países coinciden en la relevancia de evaluar el riesgo cardiovascular con el objetivo de priorizar en cualquier programa preventivo a aquellos pacientes portadores de enfermedades como la cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Cabe subrayar la importancia en la prevención de estas enfermedades en la población no portadora, lo cual requiere una evaluación oportuna de factores de riesgo para la predicción del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes que necesiten tratamiento. Una correcta información a los pacientes sobre su riesgo cardiovascular podría generar

cambios en estos factores de riesgo y ocasionar mayor adherencia al tratamiento. (Vega, Guimarães, Vega, 2011, párr.13, 14)

Durante los últimos años se han realizado investigaciones, en las cuales, se ha logrado identificar el papel crucial que desempeña la microbiota intestinal en relación con la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular (ECV) y la enfermedad renal crónica. (ERC). Es por esta razón la gran necesidad que existe de desarrollar terapias que permitan controlar y mantener de forma saludable, la microbiota intestinal para lograr una reducción en la disfunción endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo, la incidencia de ECV y mortalidad. (Kitaia, Wilson, 2017, párr. 1)

Como se mencionó, ya que, la flora intestinal se relaciona con la salud del hospedero, en la actualidad uno de los mayores intereses farmacéuticos, es la manipulación de esta con la finalidad de obtener efectos beneficiosos. Dicho manejo se logra mediante la utilización de probióticos, los cuales se encuentran compuestos por bacterias capaces de alcanzar el intestino delgado y el colon. Es así como mediante la utilización de probióticos, se obtienen resultados beneficiosos que ya se han verificado en otras investigaciones como lo son la disminución en la intolerancia a la lactosa, prevenir o disminuir diarreas infecciosas, así como la prevención en el cáncer de colon y el desarrollo de un efecto inmunoprotector. Un considerable número de investigadores ha referido la relevancia que poseen diversas bacterias de la flora intestinal como lo son *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus casei*, en su potencial efecto hipocolesterolemizante. (Maldonado *et al*, 2012, párr.57)

Lactobacillus plantarum por su parte, ha demostrado llegar de forma íntegra al intestino grueso, es así como pueden adherirse y colonizar los tejidos, reduciendo así la cantidad de microorganismos dañinos. Es preciso mencionar, que *L. plantarum* cuenta con una gran variedad de evidencia científica que respaldan su utilización como probiótico, asimismo, en estos análisis se demuestra su eficacia y seguridad. Al presente, aún se desarrollan estudios que permitan aumentar el conocimiento sobre dichas propiedades. Del mismo modo, *L. plantarum* se encuentra incorporado en muchos productos que poseen gran éxito en el mercado probiótico.

Debido al interés ampliado por *L. plantarum* de las compañías farmacéuticas, el poco conocimiento de los profesionales en farmacia y de los pacientes sobre las propiedades cardiovasculares, se ha elegido esta bacteria para el desarrollo de la presente investigación.

Reexaminando la literatura presente hasta el momento, se pretende establecer una relación directa entre el beneficio de la utilización de un probiótico como *Lactobacillus plantarum*, en la disminución del riesgo cardiovascular y como su uso podría representar una nueva alternativa en los tratamientos reductores de colesterol y desplazar antiguos fármacos. Al realizarse también en comparación con el tratamiento de mayor uso para la hipercolesterolemia, permite reavivar el interés por la calidad de tratamientos más utilizados en patologías comunes.

Antecedentes

La historia de los probióticos, inicia desde épocas antiguas cuando aún no se había establecido un término para designar al conjunto de alimentos que al entrar en contacto con el organismo ejercían un efecto beneficioso sobre la salud. No obstante, para esos años ya se tenía conocimiento sobre los efectos nocivos que ocasionaban ciertos alimentos a mediano plazo y cuáles eran los beneficios de la utilización de estos desde un espacio temporal mucho mayor. En los años siguientes se estableció como probióticos, a ciertos microorganismos que, al ser ingeridos con los alimentos, tenían la capacidad de prevenir patologías, o también, ocasionar una disminución en los daños que causaban ciertas patologías. (Martínez, Pacho, Vicario, 2007, párr. 3)

Sin embargo, el concepto de probiótico tomó relevancia hasta principios del siglo XX cuando el científico ruso Eli Metchnikoff descubrió en zonas de Bulgaria, que el consumo de leche fermentada, siendo este muy habitual en este lugar, alargaba la duración de la vida en esta población. Es por esta razón que para el año 1907, dicho científico recibió un premio Nobel como reconocimiento sobre sus descubrimientos en la historia de la Microbiología. Muchas modificaciones surgieron en los siguientes años como consecuencia de las indagaciones ya establecidas, para el año 1965 dos científicos llamados Lilly y Stillwell, añadieron que los probióticos eran resultado de la fermentación gástrica, en 1989 Fuller indicó que estos productos eran microorganismos vivos, específicamente bacterias y levaduras. Finalmente, en 1989 el Instituto Internacional de ciencia y salud, incluyó el concepto que son, “Microorganismos vivos que, administrados a una dosis suficiente, confieren un efecto beneficioso a la salud general del hombre o animal”. (Martínez, Pacho, Vicario, 2007, párr. 4)

Los probióticos consisten en microorganismos vivos que, al entrar en contacto con el cuerpo humano, poseen un efecto beneficioso sobre la salud. En este momento, cada vez son más los profesionales en salud interesados en los efectos positivos del consumo de alimentos con

probióticos, debido a que sus beneficios abarcan diversas áreas como lo son la inmunitaria, digestiva, respiratoria y recientemente la parte cardíaca. El descubrimiento inicial de las funciones de los probióticos fue realizado por Eli Metchnikoff de nacionalidad rusa, quien realizó varios estudios durante el siglo pasado afirmando que la dependencia de los microbios intestinales a los alimentos haría posible la sustitución de microbios nocivos por microbios útiles. El término probiótico significa “a favor de la vida” siendo nominado así por su capacidad favorable en la mejora de la salud. (FAO/OMS,2001, párr. 3,13)

Existen ciertas condiciones que los probióticos deben cumplir para poder ser ingeridos con el objetivo de brindar mayor seguridad, eficacia y efectos positivos, como bien lo mencionaba Espín, en su artículo Probióticos: luces y sombras (2018), deben tener un índice de virulencia nulo permitiendo de esta forma ser catalogados como organismos seguros, resistir las condiciones del tubo digestivo, suficiente capacidad de adherencia al epitelio intestinal y finalmente ser capaces de colonizar en el epitelio intestinal. Se espera que al cumplir con estas condiciones los microorganismos sean capaces de producir sustancias con efectos antimicrobianos y poder realizar interferencias en las respuestas inmunitarias o bien modificar ciertos procesos metabólicos. Algunas de los efectos más conocidos por los probióticos incluyen el tratamiento de la diarrea aguda viral, infecciones por *Helicobacter pylori*, cólico del lactante, disminución de la hipercolesterolemia y la enfermedad inflamatoria intestinal. (pp. 1-2)

La dislipidemia ha sido identificada como uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, la formación de la placa de ateroma en el endotelio de los vasos sanguíneos ha sido responsable de múltiples comorbilidades a nivel cerebral y cardíaco. El manejo óptimo de los niveles séricos de colesterol, especialmente la reducción del colesterol de alto peso molecular (CLDL) ha sido reportado en la literatura científica como un factor protector para prevenir o disminuir el daño de órgano blanco. (Quintero *et al*, 2014, párr. 5)

En el año 1933 Rudolf Schoenheimer demuestra que, al sustituir una dieta habitual por una dieta vegetariana en una paciente diagnosticada con hipercolesterolemia familiar, se producía un descenso en la cifra de su colesterol plasmático; concluyendo que el descenso de éste era consecuencia de la carencia de colesterol en la dieta vegetariana. En el año 1949 este científico observó que una dieta de arroz y fruta reducía la concentración de colesterol plasmático; sin embargo, en 1950 Ancel Keys acabó demostrando que esta dieta carecía de efecto reductor si se le

añadía margarina, que por su origen vegetal carece de colesterol, demostrándose que el efecto hipocolesterolemiante de la dieta no se debía a la ausencia de colesterol, sino a la de la grasa de la dieta (Pacoví, 2004, párr. 3).

En el año 2001, el comité de expertos del programa nacional de educación en colesterol (NECP) introdujo algunas modificaciones en el tratamiento de los pacientes de hipercolesterolemia, estableciendo como prioritarios los cambios que se deben realizar en el tipo de alimentación que esta lleve y en el estilo de vida. Ambos factores llevándose de forma controlada podría prevenir niveles altos de colesterol y ayudar a mantener la calidad de vida en los pacientes (Bellido, García, 2010, párr. 5).

Como anteriormente se mencionó el termino probiótico incluye una amplia gama de microorganismos procariotas y eucariotas, no obstante, las bacterias ácido-lácticas más utilizadas en la elaboración de probióticos son principalmente las del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Del mismo modo, se utilizan otras especies como *Lactococcus*, *Streptococcus* y cepas no patógenas de *Escherichia coli*. Todas estas especies tienen en común la capacidad de adherirse al epitelio intestinal y ocasionar un efecto directo, además de ser las que poseen mayor cantidad de investigaciones con sus potenciales efectos. (Manitou, 2017, párr.15)

En la actualidad, uno de los productos probióticos de mayor éxito son las leches fermentadas probióticas, debido a que su proceso de fabricación se adapta muy bien a la agregación de bacterias probióticas. Los microorganismos pueden ser agregados antes de o después de la fermentación, para así obtener distintas consistencias en el yogurt. Existen muchas otras presentaciones de productos que contienen probióticos, entre los que se encuentran, quesos probióticos, cremas heladas y fermentadas, chocolate probiótico, embutidos con probióticos, especies y cereales. (Reinheimer, SF, párr.4)

El control sistémico del colesterol ha sido realizado por un grupo farmacológico de nombre estatinas, las cuales, se encuentran enfocadas de forma exclusiva en la disminución de esta sustancia. Para el año 1978 en la Universidad de Washington, el Dr. Alfred W inició su búsqueda en relación a esta nueva sustancia con el fin de obtener su propia estatina. Alfred descubrió así a la “lovastatina”, la cual difería de la compactita sólo en un grupo metilo, pero teniendo propiedades biológicas muy similares. Después, en 1979 el Dr. Endo cambió de cultivo de hongos, trabajando ahora con *Monascus ruber*, y la estatina obtenida fue nombrada como monacolin K. Esta estatina

tenía propiedades muy similares a la compactita y sólo se diferenciaban en la adición de un carbono. (Aguilar *et al*, 2008, párr. 5)

Internacional

R. Vizcaína *et al*, Uso Clínicos de los probióticos.

En este artículo se establecen los objetivos terapéuticos de los probióticos tomando en cuenta la función que ejerce la microbiota intestinal sobre cada sistema o patología. Es trascendental la relación que existe entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la obesidad desde edades tempranas y como el uso de probióticos permitiría un equilibrio. Se encontró evidencia de una mayor cantidad de *Staphylococcus aureus* en las heces de niños con sobrepeso, mientras que en niños con un peso adecuado el aumento estaba en función de *Bifidobacterium*. Concluyen que el fenotipo del obeso se relaciona con una mayor fermentación microbiana, extracción de energía y regulación del metabolismo periférico, por esta razón expusieron que la utilización de probióticos disminuye estos mecanismos y por ende el desarrollo de obesidad.

N.Kobyliak *et al*, Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity.

En esta revisión se examina el papel de la microbiota intestinal en pacientes obesos y su rendimiento energético. Entre las especies dominantes en la microflora se incluye *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, las cuales están presentes en un 85-98% no obstante existen variaciones interindividuales. Se mencionan distintos mecanismos a través de los cuales la microbiota intestinal puede variar o contribuir con la obesidad, entre ellos, se logró demostrar que una exposición prolongada a dietas altas en grasas cambia significativamente la microflora del colon en ratones llevando a una disminución en los niveles de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* así como un aumento en los niveles de Firmicutes y proteobacteria las cuales son especies patógenas. Se concluye que una dieta rica en grasas cambia la composición de los ácidos biliares, los cuales tienen actividad bacteriostática, causando así una disbiosis.

G.Lippi, The Intriguing Link Between the Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease.

Este artículo explica, que, a pesar del conocimiento de la mayoría de las bacterias residentes del intestino, gracias a los avances actuales se ha podido caracterizar con precisión las cepas microbianas y se explora su relación con enfermedades. Establecen que la relación entre microbiota

intestinal y enfermedades cardiovasculares se puede dar por distintos mecanismos entre los que destacan, ciertas bacterias específicas encontradas en la microbiota de pacientes con perfiles cardiovasculares altos, concentraciones altas de TMAO, la cual conduce aumento en la activación plaquetaria, es decir aumento del riesgo cardiovascular. Este último, parece ser el mecanismo candidato más probable para explicar esta asociación, ya que demuestra que este compuesto es capaz de perjudicar desfavorablemente el metabolismo del colesterol y del esterol, suprimiendo el transporte inverso del colesterol.

Y.Kang, Y.Cai, Gut microbiota and hipertensión: Fren pathogenesis to new therapeutic strategies.

Para esta investigación se realizó una recopilación de información relacionada con el papel de la microbiota intestinal en la inducción y progresión de la hipertensión arterial, además de una revisión de los probióticos en el tratamiento de esta. Se encontraron estudios recientes realizados en animales y seres humanos, indicando que la disbiosis de la microbiota intestinal se relaciona con la progresión de la HTA, además en un estudio previo se había encontrado que pacientes con enfermedad renal crónica tenían niveles elevados de óxido trimetilamina (TMAO) y que esta elevación podría deberse a la acción de la TMAO. Se sugiere que se han implicado activadores microbianos en la HTA, en donde la mayoría de los estudios sugirió que aquellos pacientes con hipertensión contenían alteraciones en la abundancia relativa de bacterias beneficiosas y en aquellas potencialmente dañinas en comparación con individuos sanos.

Como parte de la utilización de probióticos como terapias, se examinaron distintas investigaciones donde destaca la implementación del probiótico *Lactobacillus plantarum*. En una revisión consultada se da la implementación en ratas hipertensivas y se obtuvo una reducción de la presión sistólica y diastólica mediante un mecanismo de óxido nítrico. En otra investigación examinada se administró este probiótico, reduciéndose la concentración de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y por ende angiotensina II, además de un aumento del óxido nítrico. Finalmente se inspeccionaron otros estudios en los cuales había una mezcla de probióticos, dándose resultados similares, en los que se demuestra que las terapias con probióticos pueden ser eficaces para mantener una presión arterial bajo control.

D. Michael, The anti-cholesterolaemic effect of a consortium of probiótica: Ana cute study in C₅₇BL/6J mice.

Para este artículo se realizaron dos estudios, un estudio in vitro en donde se evaluó la capacidad reductora de colesterol de una combinación de probióticos que incluía las especies *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis* y *Lactobacillus acidophilus*, llamada Lab4, y un estudio in vivo que encerraba una combinación de Lab4 con *Lactobacillus plantarum*, de corto plazo en ratones en una dieta alta en grasas. Para el estudio in vitro se evidenció la capacidad reductora de colesterol por Lab4. Finalmente, para el estudio in vivo, se obtuvo una reducción en los niveles de colesterol total, en el aumento de peso inducido por la dieta, además de impartir efectos antiinflamatorios.

L.Wang, The effects of probiotics on total colesterol A meta.analysis of randomized controlled trials.

Para la elaboración de este metaanálisis se eligieron ensayos controlados y aleatorizados en donde se analizó los efectos de los probióticos sobre el colesterol. Se realizaron distintas búsquedas sobre cepas probióticas específicas por separado. Se encontró evidencia sobre la capacidad reductora de la absorción de colesterol por parte de *Lactobacillus acidopilus* y *B. lactis*. Se analizaron distintos artículos, en donde se evidenció la capacidad reductora de *Lactobacillus plantarum* de manera efectiva en los niveles de colesterol total, así como su capacidad para sobrevivir en el ambiente ácido o en las bilis y poder colonizar fácilmente en el intestino humano.

M.Bosh et al, El consumo del probiótico *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 mejora el estado de salud general en personas de edad avanzada.

En este artículo los autores realizaron un estudio doble-ciego controlado con una muestra representativa de 60 personas con edades entre los 65 y 85 años, divididos en tres grupos, a los cuales al grupo "A" les administraron una dosis alta de probiótico *Lacobacillus plantarum*, al grupo "B" una dosis baja del probiótico y al grupo "C" placebo, durante los siguientes tres meses. La finalidad de este estudio es comprobar una mejora en características como el tránsito intestinal y defecación, indicadores del estado nutricional como proteínas totales, colesterol, proteína C-reactiva y albumina. Los resultados obtenidos indican una reducción en el número de individuos estreñidos, en aquellos que consumían el probiótico. En cuanto a los marcadores, se obtuvo una

mejora significativa en el grupo "C", probiótico en bajas dosis, reducción del colesterol y proteína C-reactiva mientras que hubo un aumento en la cantidad de proteínas totales.

M.Naruszewicz *et al*, Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers.

Los investigadores de este artículo, efectúan un estudio doble-ciego, aleatorizado y controlado con 36 participantes fumadores incluyendo hombres y mujeres, con edades entre 35 y 45 años, en donde evaluaron la influencia de un producto que contenía *L. plantarum* 299v en cuanto a perfiles lipídicos, marcadores inflamatorios y la función de los monocitos en fumadores pesados. Dividieron los participantes en dos grupos, a los cuales al grupo experimental se les administró 400ml/día de una bebida que contenía el probiótico y un grupo de control la misma bebida sin bacterias, durante seis semanas. Los resultados obtenidos señalan una disminución significativa en el grupo experimental de presión sistólica, colesterol-LDL, leptina, interleucina-6, F2-isoprostano y una ligera reducción en la producción de especies reactivas de oxígeno en monocitos en reposo o aquellos estimulados, y finalmente, un aumento del colesterol-HDL. Por esta razón se concluyó que el probiótico si ocasionaba una reducción en el riesgo cardiovascular.

O. Muñoz *et al*, Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: tratamiento farmacológico con estatinas.

Se realiza una búsqueda con la finalidad de identificar revisiones sistemáticas o metaanálisis, desde enero de 2008 hasta julio 2013. Se encuentran 26 metaanálisis, en los cuales, se identifica el impacto de las estatinas sobre la prevención primaria y secundaria a nivel cardiovascular. En el pasado el uso de las estatinas estaba limitado a paciente con algún factor de riesgo o enfermedades, sin embargo, en este momento, la utilización de estatinas está basada en el riesgo de presentar un evento aterosclerótico y no únicamente en la presencia o ausencia de alguna enfermedad coronaria conocida. Para la prevención primaria se encontró una disminución en la mortalidad global de 14% a favor del tratamiento con placebo, 22% menos en el riesgo de presentar ataque cerebrovascular, un 37% de presentar infarto agudo de miocardio, finalmente, una disminución de 40,53mg/dl en el colesterol total y de 38,60mg/dl en el cLDL.

Para la prevención secundaria se evaluaron las estatinas frente al placebo encontrándose una reducción significativa de la mortalidad, específicamente un 18% menor en la probabilidad de presentar este desenlace. En los eventos cerebrovasculares una reducción del 16 % y un 27 %

en el riesgo de presentar infarto agudo de miocardio. De acuerdo con esta guía y los resultados obtenidos, resulta cierto el efecto benéfico del tratamiento farmacológico con estatinas, ya que se logran reducciones clínica y estadísticamente importantes en la mortalidad y eventos cardiovasculares.

B.Mihaylova, The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.

Para este metaanálisis se incluyeron los resultados de ensayos comparando estatinas versus placebo y menores dosificaciones entre estatinas. Los participantes de estos ensayos se dividieron en cinco categorías a partir del menor al mayor riesgo basal. En todos los grupos, incluyendo el de menor riesgo, se obtuvo una disminución de los eventos cardiovasculares en porcentajes similares al grupo de mayor riesgo. El objetivo de esta revisión era comprobar principalmente la utilidad de las estatinas en pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular, en donde se redujeron los riesgos vasculares por reducción del colesterol cLDL y mortalidad por todas las causas. Es por esta razón que se concluye que el riesgo excede en gran medida cualquier riesgo conocido de la terapia con estatinas.

Segura, E, Vinyoles, Eficacia seguridad de las estatinas: revisión sistemática de 14 ensayos clínicos con 90.056 pacientes.

Este metaanálisis prospectivo tomó en cuenta 14 ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento con estatinas, con un seguimiento de 5 años. Se obtuvo una reducción de colesterol LDL al año de 1,09mmol/l, dando como resultado una reducción del 12 % de mortalidad por todas las causas y no se encontró evidencia de que las estatinas aumenten la incidencia de cáncer. Por esta razón, el tratamiento con las estatinas es considerado seguro y puede reducir una quinta parte de a incidencia a 5 años de eventos cardiovasculares mayores, el efecto positivo absoluto radica en la reducción del cLDL conseguido y el riesgo cardiovascular.

Nacionales

A. Alfaro, Uso de Probióticos, Prebióticos y Simbióticos en pacientes adultos que poseen factores de riesgo cardiovasculares.

Esta revisión bibliográfica se realiza en la Universidad Internacional de las Américas en donde se evalúa la utilización de probióticos en adultos que tuvieran uno o más factores de riesgo

y cuales cepas tenían efectos en la salud cardiovascular, y así determinar la incidencia de su uso. Los resultados obtenidos indican la amplia utilización que poseen estos microorganismos en relación con diabetes, hipertensión arterial, niveles elevados de colesterol y otros lípidos y obesidad. Con estos resultados obtenidos se destaca la utilidad que poseen los probióticos en el ámbito de la salud y que aún son poco conocidos en las áreas de la salud.

M. Marchena, Conocimiento de los farmacéuticos sobre los beneficios del consumo de probióticos en la prevención y tratamiento de diferentes afecciones patológicas.

Del mismo modo, esta investigación fue realizada en la Universidad Internacional de las Américas y tuvo por objetivo analizar el conocimiento que poseen los farmacéuticos sobre la utilización de probióticos en la prevención y tratamiento de diversas patologías. En la presente revisión se incluyó un cuestionario, con un marque con equis, complete y asocie, en donde se evidenció el poco conocimiento que poseen los farmacéuticos sobre las verdaderas indicaciones de los probióticos, específicamente un 86 % desconocen la verdadera utilidad de estos microorganismos.

K. Jiménez, Análisis comparativo de la eficacia y seguridad de *Saccharomyces Boulardii* y *Bacillus Claussi* en diversas patologías en Latinoamérica entre 2014 al 2017.

Dicha revisión bibliográfica fue realizada en la Universidad Internacional de las Américas, a través de la revisión de distintos artículos, revistas y guías. Tuvo como objetivo analizar la eficacia de ambos probióticos en distintas patologías como, alergias en niños, diverticulitis, *chron, clostridium*, VIH, *helicobacter pylori* y el síndrome de intestino irritable. La autora de esta tesis explicó los beneficios de la implementación de estos microorganismos en diferentes patologías y como si se obtiene efectos positivos de su uso.

Cortés y S. Sandoval, Análisis del conocimiento y uso de probióticos por parte de los regentes farmacéuticos de Farmacia Comunitaria de San Ramón, Esparza, El Roble, Barranca, Puntarenas Centro y Miramar, durante el periodo de agosto a octubre del 2014.

La presente revisión bibliográfica se realizó en la Universidad Iberoamericana, en donde se evalúa el grado de conocimiento de los profesionales en farmacia, así como posibles mecanismos de acción de estos en el ser humano. Estos autores emplearon encuestas con 14 preguntas para

valorar este aspecto, obteniendo como resultado poco conocimiento sobre los probióticos y su utilizando. Esta investigación puso en evidencia la falta de información que tienen los profesionales en farmacia acerca de los distintos usos que se le pueden dar a estos productos.

R. Cardoso, N. Cedeño, Uso de los probióticos y prebióticos en la enfermedad diarreica aguda del niño.

Mediante una revisión bibliográfica en la Universidad Iberoamericana se determinó el papel de los alimentos prebióticos y probióticos en dicha patología y como influenciarían estos. Se determina que la incorporación de alimentos funciones como lo son los probióticos y prebióticos de forma regular en la alimentación, da como resultado una estimulación en el crecimiento de distinto microorganismos beneficiosos para el huésped, en especial en el tratamiento del cuadro diarreico agudo en el niño.

M. Aguilar, D. Díaz, Comprobación de la existencia de probióticos en fermentaciones caseras, sus potenciales beneficios y posibles contaminantes.

En esta investigación se utilizó una metodología analítica, donde se plantea como objetivo principal comprobar la existencia de probióticos en una fermentación casera, a través del aislamiento y consecutivamente una comparación de las secuencias genéticas y así poder de determinar cuál se encuentra en una fermentación láctica estudiada. Para el desarrollo de este análisis se utilizaron los laboratorios de la universidad respectiva y el centro nacional de innovaciones biotecnológicas (CENIBiot). Finalmente se comprobó la presencia de microorganismos probióticos como L. Kefiri, en la respectiva fermentación casera.

CAPITULO II. MARCO TEORICO

Aparato circulatorio.

El aparato cardiovascular está formado por el corazón y un complejo sistema de conductos llamados vasos sanguíneos, los cuales incluyen: arterias, venas y capilares. Se trata de un sistema de transporte por el cual discurre la sangre impulsada por la bomba muscular, que proporciona la energía necesaria para mover este contenido. Dicho recorrido tiene su punto de partida y su final en el corazón, mediante un circuito cerrado de tubos elásticos, es decir los vasos sanguíneos. Además, cuenta con una red de vasos y tejidos llamado, sistema linfático que se encuentra distribuido por todo el cuerpo. (Tortosa, SF, párr.1)

Composición

Como bien lo menciona Marroquín (2010), para comprender las funciones que ejerce el sistema cardiovascular se debe conocer los órganos implicados en todo el proceso cardíaco, desde la anatomía macroscópica hasta la microscópica. (p.1)

- **Corazón:** Como parte de su anatomía macroscópica, se encuentra dividido en cuatro cavidades, su peso ronda entre 250 y 300 g tanto en hombres como mujeres. Está ubicado en la parte interior del tórax, en la zona del mediastino. Posee una membrana que lo rodea y protege al mismo tiempo que le permite contraerse. Su pared está formada por tres capas llamadas epicardio, miocardio y endocardio. En su parte microscópica cuenta con el miocardio o musculo cardiaco el cual está constituido por fibras musculares estriadas y con un sistema de conducción cardíaco, siendo a través de este posible la actividad eléctrica y rítmica del corazón, es decir el latido cardíaco. (p.1)
- **Vasos sanguíneos:** Esta red de canales transportan la sangre desde el corazón hasta los tejidos y viceversa. En primera instancia se encuentran las arterias que distribuyen la sangre del corazón a los tejidos. Estas se ramifican y conforme lo hacen paulatinamente, en cada división su calibre disminuye para dar paso a las arteriolas. En el interior de cada arteriola, los tejidos de estas se ramifican y forman múltiples vasos microscópicos denominados capilares, los cuales se dispersan entre las células. La unión de capilares en grupos da paso a las vénulas, las cuales se unen para dar lugar a venas de mayor calibre y estas retornan la sangre al corazón. (Tortosa, SF, párr. 26)

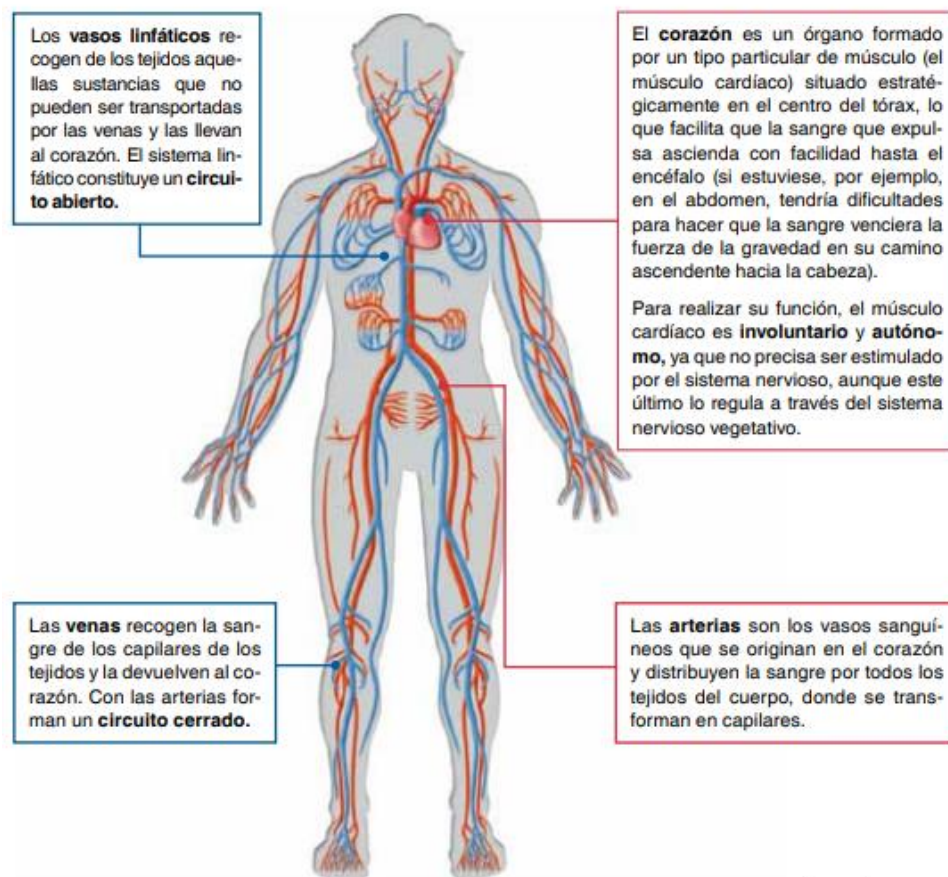
- **Sistema linfático:** La linfa es un líquido incoloro, formado por una combinación entre plasma sanguíneo y glóbulos blancos, normalmente este líquido se escapa de los capilares sanguíneos. Desde los capilares la linfa, se dirige hasta las venas linfáticas, en donde se localizan dos grandes conductos: el conducto linfático derecho y el conducto torácico. Es así como la linfa retorna al sistema cardiovascular. Los vasos linfáticos están formados por muchas válvulas, quienes contiene los ganglios, estructuras encargadas de producir los glóbulos blancos. (Marroquín, 2010, párr.18)

Función

Según Andrade (2014), el sistema cardiocirculatorio permite mantener la homeostasis, es decir aquel conjunto de mecanismos que permiten mantener el equilibrio en la composición del organismo para así conservarse relativamente constante, lo que es necesario para el funcionamiento normal celular. Además, lleva a cabo las siguientes funciones (p.2):

1. Proporciona a todas las células del organismo los nutrientes necesarios para su funcionamiento, entre ellos oxígeno y sustancias reguladoras.
2. Recoge las sustancias resultantes del metabolismo para llevarlas al lugar de procesamiento o eliminación.
3. Transporta las células leucocitarias encargadas de los mecanismos de defensa a la zona de interés.
4. Regulación de la temperatura.
5. Distribuye las hormonas utilizadas en procesos de regulación metabólica.
6. En cuanto al sistema linfático realiza acciones inmunológicas al producir y procesar los linfocitos sanguíneos, además del transporte de las grasas.

Figura 1. Sistema Circulatorio



Nota: Andrade (2014) p.2

Enfermedades del sistema cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden un conjunto de patologías que afectan específicamente, al corazón y vasos sanguíneos. Representan la principal causa de muerte y hospitalización en los países desarrollados, y en países en vías de desarrollo también son una causa de muerte importante, por esta razón figuran como un problema de salud pública con alta prevalencia que afecta en gran medida a la población mundial. En el año 2012 alrededor de 17,5 millones de personas murieron por episodios cardiovasculares, para concretar el 30 % de las causas de muertes registradas para ese año. (Pérez, Soto, 2017, párr. 4)

A lo largo de los años y mediante la evolución de la enfermedad, se da la aparición de aterosclerosis en fase avanzada. Como ya se mencionó anteriormente, debido a la aparición tardía de síntomas que alerten la severidad de la enfermedad, se pueden dar episodios coronarios graves

que conducen a la muerte, incluso antes de una atención médica adecuada, tal sería el caso de infarto de miocardio o el ataque apoplético. De tal forma, un mejor control sobre los factores de riesgo disminuiría los ataques cardiovasculares y la muerte prematura, tanto en pacientes con algún trastorno cardíaco ya establecido, como en aquellos con uno o más factores de riesgo. (OMS, SF, párr.1)

Existen ciertos países en donde el avance industrial y tecnológico han permitido desarrollar recursos y políticas sanitarias que están reduciendo la afectación de episodios cardiovasculares, por el contrario, en países menos industrializados cada día, sigue aumentando como consecuencia de estilos de vida inadecuados. La frecuencia de estos trastornos es proporcional a la incidencia de la población de los denominados factores de riesgo, los cuales pueden ser modificables y no modificables, como sería el caso de la herencia. (Pérez, SF, párr. 3,4)

La carga de enfermedad y mortalidad por causa de enfermedades no transmisibles (ENT), sigue aumentando cada día. Para el año 2020, las ENT explicarán el 75% de las muertes alrededor del mundo, esencialmente en aquellos países en desarrollo. Según encuestas realizadas en Argentina, en el año 2003, para un total de 302 064 muertes, fueron causadas por enfermedades cardiovasculares aproximadamente, 95 090 y 54 949 a causa de cáncer. (Ferrante, Virgolini, 2007, párr. 1).

Principales enfermedades cardiovasculares.

Como bien argumentan Villar y colaboradores (2007), las dos principales enfermedades del aparato cardiocirculatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular o también conocido ictus. Ambas patologías producen casi el 60% del total de mortalidad cardiovascular en el mundo. El predominio de la enfermedad isquémica del corazón sobre la cerebrovascular, se debe a la disminución en los últimos años por mortalidad cerebrovascular sobre la mortalidad coronaria, invirtiéndose el patrón de épocas antiguas. Parece ser que en el caso de las mujeres aun domina la enfermedad cerebrovascular sobre la coronariopatía. No obstante, en el conjunto de enfermedad isquémica del corazón, el infarto agudo de miocardio es el evento más frecuente y de más afectación a la población, con una tasa de incidencia del 61 % 62 % en los varones y 58 % en las mujeres). (p.2)

En lo que concierne a la enfermedad cerebrovascular, la cual representa un 28% de la mortalidad por eventos cardiacos, al parecer afecta en mayor proporción a las mujeres con un aproximado del 30% y en el caso de los varones un 25 %. De todos los tipos que encierra la enfermedad cerebrovascular, la de mayor afectación es la hemorrágica con un 23 % de afectación mientras que el segundo puesto lo ocupa la oclusiva con un 14 %, no obstante, estos valores parecen no ser representativos ya que un 63 % se cataloga con otro tipo de enfermedad cerebrovascular. Este gran porcentaje de afectación no catalogada se debe al mal diagnóstico en los pacientes, y se plantea que para una mejor caracterización se necesita un mayor número de necropsias y técnicas de imagen cerebral. La tercera enfermedad cardiovascular importante es la insuficiencia cardiaca, la cuál es responsable de un 15 % de mortalidad cardiovascular. (Villar *et al*, 2007, párr. 11)

A continuación, las tres principales enfermedades cardiovasculares, o aquellas que poseen mayor afectación a nivel mundial:

Cardiopatía Isquémica: Consiste en una perturbación en la función cardiaca causada por un desequilibrio entre el aporte y la necesidad de oxígeno (Rivero, Saldino, 2000, párr. 10,11,23).

- a. **Infarto agudo de miocardio:** Refleja una muerte de células cardiacas causadas por una isquemia miocárdica, acompañada de lesión y necrosis en el tejido cardíaco.
- b. **Angina de pecho:** Es un dolor de carácter opresivo acompañado de malestar, que por lo general se localiza en la parte torácica a causa de una isquemia miocárdica. Por lo general es consecuencia de la enfermedad isquémica, no obstante, puede ser el resultado de anomalías congénitas, por estenosis aórtica, sífilis aórtica y fenómeno de Raynaud.

Enfermedades cerebrovasculares: Ocurre cuando el flujo de sangre en el cerebro se detiene como resultado de alguna anomalía en el cerebro, por algún proceso patológico que afecte los vasos sanguíneos. Puede ser consecuencia de alguna lesión en la pared, oclusión del vaso o rotura.

- c. **Hemorrágica:** Por lo general se desarrollan puede ser intraparenquimatosa o intraventricular. Representa del 10-15 % de toda la enfermedad vascular cerebral (EVC). En la hemorragia intraparenquimatosa existe una extravasación de sangre

dentro del parénquima y puede darse a causa de hipertensión arterial o diabetes mellitus o por angiopatía amiloidea.

- d. **Isquémica:** Durante el ataque isquémico transitorio (AIT) no ocurre daño neuronal permanente. Normalmente sus síntomas no duran más de 60 minutos, posterior a esto se da una recuperación espontánea. Estudios muestran que posterior al AIT los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar un infarto cerebral. (Arauz, Ruiz, 2012, párr.1,2,17)

Insuficiencia Cardíaca o fallo cardíaco: Afección que resulta del desequilibrio entre la capacidad y disponibilidad de oxígeno por parte del corazón. Se caracteriza por un progresivo remodelado desadaptativo del miocardio, inicia después, de un episodio que ocasiona disminución en la capacidad del corazón y en consecuencia compromete la capacidad de llenado de los ventrículos y así, expulsar sangre de manera satisfactoria. Muchas enfermedades como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, valvulopatías y otras terminan en una insuficiencia cardíaca. (Pereira, Rincón, Niño, 2016, párr.1).

Hipertensión Arterial: Consiste en un desorden grave y de progresión acelerada que ocasiona un deterioro vascular y mal pronóstico. Tiene como característica un agresivo aumento en la presión diastólica, por lo general, por encima de los 140 milímetros de mercurio. Sin un tratamiento adecuado favorece, el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral, uremia y la muerte. (Rivero, Sendino, 2000, párr.43)

- e. **Hipertensión esencial o primaria:** El 95 % de los pacientes con hipertensión arterial no tienen una etiología definida, es así como pasan a ser parte de la hipertensión arterial esencial, también, llamada primaria o idiopática. La hipertensión esencial o primaria es un desorden heterogéneo, que puede considerar distintas variaciones en la participación de los factores causales en diferentes periodos y estadios en diferentes individuos (Maicas *et al*, 2003, párr.2).
- f. **Hipertensión secundaria:** Consiste en un aumento de la presión arterial (PA) sistémica a causa de una causa identificable, normalmente es causada por otra enfermedad. Solo del 5-10 % de los pacientes con PA elevada se clasifican con hipertensión secundaria (HS). (Rimoldi, Franz, 2013, párr.1)

Factores de Riesgo de enfermedades Cardiovasculares

Ciertos factores de riesgo se presentan en mayor frecuencia en la población joven, siendo el resultado del consumo excesivo de sustancias como el alcohol, tabaco, grasas saturadas y sal. Esta señal, debe identificarse como una alarma que podría ser un anticipo de un mayor riesgo de eventos cardíacos en edades tempranas. Por esta razón es determinante implementar medidas de control a la población que permitan disminuir y retrasar la aparición de estos factores desde edades tempranas. (Ferrante, Vigorlini, 2007, párr. 43)

No obstante, los factores de riesgo son un punto clave de control en el desarrollo de trastornos crónicos cardíacos, entre los factores modificables se encuentra el exceso de peso, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, colesterol, enfermedades crónicas como, por ejemplo, la diabetes. Los factores no modificables, incluyen el sexo, la edad y herencia genética. Los únicos factores, con los cuales, se previene, dichos trastornos serían los modificables, como bien lo dice su nombre, el paciente puede controlar su estilo de vida para llevar una rutina más saludable, para ello, debe tener especial cuidado con la alimentación, realizar actividad física todos los días y suspender el consumo de tabaco y alcohol. (Medrano, 2005, párr. 3).

Del mismo modo, el consumo de tabaco crea una predisposición en la aterosclerosis prematura, ocupando así una posición prominente entre los factores de riesgo para la cardiopatía isquémica. El humo del tabaco contiene sustancias que desencadenan la generación de radicales libres, aumentando el estrés oxidativo crónico y la inflamación. Este proceso estimula la producción de citocinas y proteínas de fase aguda, que ocasionan concentraciones elevadas de fibrinógeno, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral e interleucina 6 (IL-6) en fumadores crónicos y como consecuente evento está la activación directa de monocitos, macrófagos y células T. El aumento de la adhesividad de estas células a las paredes vasculares es un evento clave en la etapa temprana de la aterosclerosis. (Naruszewicz.M, 2002, párr. 4)

No Modificables

Herencia

Las enfermedades del corazón por lo general son hereditarias, por ejemplo, existen enfermedades cardiovasculares que son más comunes en cierto grupos raciales o étnicos, este sería el caso de la etnia negra en la cual suele desarrollarse con mayor frecuencia la hipertensión arterial y por ende tiene mayor riesgo de ECV. Algunos factores como lo son la hipertensión, diabetes y la obesidad pueden transmitirse, de una generación a la siguiente. (Pérez, Soto, 2011, párr.23)

Edad

La Fundación Española del Corazón (2019) expone a la persona de edad avanzada como la principal víctima de la mayor parte de cardiopatías. Exponen una duplicidad cada 10 años a partir de ellos 40-45 años en la prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardíaca, además entre cuatro y cinco muertes a causa de enfermedades cardíacas se producen en pacientes mayores de 65 años. Esto sucede debido al deterioro que se produce en la capacidad que tiene el corazón de bombear sangre, cambios en su morfología como lo son aumento del grosor de las paredes del corazón, endurecimiento de las arterias y cambios en su flexibilidad, ocasionan una disminución en el potencial del corazón. Cabe mencionar, que en las mujeres el riesgo cardiovascular aumenta hasta la menopausia. (p.1)

Género

Al parecer los hombres exhiben un mayor número de muertes a causa de enfermedades cardiovasculares mientras que, las mujeres poseen un índice más elevado en muertes a causa de enfermedades cerebrovasculares. Ciertas investigaciones, han mostrado, que la relación entre preeclamsia e hipertensión arterial (HTA) en el embarazo, proporciona un mayor riesgo de ECV en el futuro, además para las mujeres de igual forma, sufrir del síndrome de ovario poliquístico proporciona un riesgo mayor para desarrollar diabetes, el cual, es un factor de riesgo importante para las ECV. (Pérez, Soto, 201, párr.16)

Modificables

De acuerdo con, un informe brindado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), en el año 2007, los principales factores de riesgo modificables para la enfermedad cardiovascular

se relacionan con la escasa práctica en la prevención cardiovascular y como consecuencia en los últimos años se ha dado un aumento en su incidencia. (p.47)

Dislipidemia

La hipercolesterolemia consiste en uno de los principales factores de riesgo para desarrollar la enfermedad cardiovascular. Diversos estudios han demostrado la estrecha relación que existe entre niveles elevados de colesterol y la mortalidad por cardiopatía isquémica. Una reducción en los niveles de colesterol se asocia con un menor índice de mortalidad por enfermedad cardiovascular general y específicamente por cardiopatía isquémica, tanto en prevención primaria como en secundaria. (p.48)

Hipertensión Arterial

De acuerdo con estos dos autores, Sierra y Bragulat (2001), establecen a la hipertensión arterial como uno de los factores más significativos en el riesgo cardiovascular, no obstante, la coexistencia de otras circunstancias concomitantes influye en gran medida en el pronóstico final de los pacientes. Las consecuencias cardiovasculares procedentes de aterosclerosis como lo son accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y la insuficiencia cardíaca congestiva, ocurren entre 2 a 4 veces más en pacientes hipertensos en relación con los normotensos de la misma edad y sexo. Los pacientes hipertensos poseen un riesgo duplicado para el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca, dada su mayor incidencia la enfermedad coronaria es la principal secuela de la HTA. (pp.1-2)

Como bien hacen referencia estos autores, la incidencia sobre las cifras elevadas de presión arterial y la incidencia de enfermedades cardiovasculares fue expuesta a la población final del siglo cincuenta, principalmente, por las compañías americanas de vida. El estudio Framingham fue uno de los primeros en realizarse en año 1948, e incluyó a dos tercios de la población de la ciudad de Framingham de Estados Unidos. Este estudio constató la alta incidencia de eventos cardiovasculares observados en el seguimiento de pacientes hipertensos en relación con los normotensos, concluyendo así el gran potencial que posee la hipertensión arterial de inducir complicaciones cardiovasculares. (p.2)

Tabaquismo

En el año 2012, Lanas y Serón en su artículo “*Rol del Tabaquismo en el Riesgo Cardiovascular*” señalaron al tabaquismo como un agente causante de daño epitelial y un masivo inductor de episodio cardiacos. El humo de tabaco refleja una mezcla entre 5.000 sustancias químicas que constituyen la fuente más importante de exposición química tóxica y causante de enfermedades mediadas en humanos. Sus dos moléculas principales son el monóxido de carbono (CO) y la nicotina, relacionadas directamente con la aparición de complicaciones circulatorias. (p.3)

Estos autores señalan al CO como un agente tóxico, con alta capacidad de unirse a la hemoglobina presente en sangre para formar la carboxihemoglobina, quien es trasportada por la hemoglobina a través de la circulación produciendo hipoxemia. Un fumador promedio contiene entre un 5 % y 15 % de esta sustancia. La nicotina por su parte ocasiona una alteración en la función de membrana plaquetaria además de estimular la actividad del sistema simpático, además produce un aumento en la síntesis de catecolaminas, ambos efectos ocasionan una agregación plaquetaria aumentada. Otras sustancias como la trombina, fibrinógenos, ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL, aumentan durante el fumado. Todos estos efectos sumados aumentan los fenómenos trombóticos, la aterosclerosis y la ECV. (p.3)

Alimentación

Villar *et al*, 2007, revela la relación directa y bien establecida entre los componentes específicos de la dieta y las enfermedades cardiovasculares, especialmente con la aterosclerosis y la hipertensión arterial, y por lo tanto, con la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular respectivamente. A lo largo de la investigación científica se han realizado variados estudios en los cuales se señala que la reducción en el consumo de ácidos grasos y colesterol de la dieta resulta en una disminución de la hipercolesterolemia, y por tanto esta reducción especialmente de colesterol LDL, disminuye la probabilidad de padecer enfermedad isquémica del corazón. (p.72)

Es importante, reiterar que no todas las grasas tienen el mismo efecto sobre la colesterolemia, aquellas que elevan los niveles y, por tanto, tienen un efecto aterogénico son las grasas saturadas. Sin embargo, las grasas poliinsaturadas o monoinsaturada, no poseen efecto en la colesterolemia o la pueden disminuir. La relación que existe entre la dieta se ha demostrado para alimentos específicos como el pescado, frutas, verduras y cereales no refinados como para patrones

dietéticos amplios. Un estudio realizado en el cual se involucra a siete países logra demostrar la relación dieta-enfermedad cardiovascular a través de una fuerte correlación entre la ingesta de grasa saturada, como porcentaje de calorías totales, relacionando con la tasa de incidencia de enfermedad coronaria, mediante datos de 16 poblaciones. (p.73)

Sobrepeso y Obesidad

A través de diversas investigaciones se logrado describir un incremento continuo y global entre el riesgo de mortalidad y el índice de masa corporal (IMC: peso en kg/talla² en metros). Existe un mayor riesgo cuando el valor del IMC se encuentra por encima de 30kg/m², además, de la relación que existe entre este parámetro y la obesidad con la hipertensión arterial, la dislipidemia, hiperglucemia y el sedentarismo. Diversos factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular tienen a agruparse debido a que están estrechamente relacionados, como lo son obesidad, diabetes, hipertensión y dislipidemia, los cuales constituyen el denominado síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina. (Villar *et al*, 2007, párr. 48,49).

El doctor, Cosín y colaboradores (2017) mencionan la importancia de diversos estudios en los cuales, se establece la probabilidad que exista fisiología metabólica diferenciada y específica en las personas durante el tiempo que permanecen en actividades sedentarias, parecer ser que los procesos bioquímicos del organismo son diferentes o se ejecutan en formas diferentes que los desarrollados durante periodos de actividad. (p.1)

Actividad Física

Un nivel adecuado de actividad física mantiene una calidad de vida mejor es claro. Algunos estudios en los que se pretende conocer el grado de actividad física necesaria para un beneficio cardiovascular evidencian un gradiente continuo de efectos positivos a lo largo de un amplio rango de niveles de actividad. La falta de actividad física se relaciona e igual forma, con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis, depresión y algunas clases de cáncer, especialmente de mama y colon. (Villar *et al*, 2007, párr. 60)

De la guía (2018), menciona que el beneficio en la prevención de enfermedades cardiovasculares mediante el ejercicio si está comprobado, no obstante, en personas con un mayor riesgo genético de padecer ECV, todavía se debe investigar más. En un estudio efectuado entre 2006 y 2010, en Biobank del Reino Unido, se evalúan personas con diferentes riesgos

cardiovasculares, e incluso aquellos con mayor predisposición genético para el desarrollo de estas patologías. Se concluye, que si existe un beneficio en aquellas personas que presentan mayores niveles de fuerza, actividad física y capacidad cardiorrespiratoria sobre el desarrollo de episodios cardiovasculares incluso en personas con un riesgo genético aumentado. (p.1)

Consumo de Alcohol

Según, Núñez (2010), el consumo de una bebida alcohólica en el caso de mujeres y dos en el caso de hombre resulta beneficioso para el organismo, de acuerdo con un informe dado por la Asociación Americana del Corazón (AHA). Cabe insistir que un consumo moderado de alcohol (5-25g/día) está epidemiológicamente asociado con menor riesgo de enfermedad coronaria e ictus isquémico en comparación con aquellos individuos que mantengan abstinencia. Sin embargo, a través de distintos estudios se ha encontrado que un alto consumo de bebidas alcohólicas se relaciona con una presión arterial más alta y por ende un alto nivel de mortalidad cardiovascular en aquellos bebedores excesivos. (p.1)

Diabetes Mellitus

Asimismo, el estudioso, Kaissan y colaboradores (2017) han establecido a la diabetes mellitus como un factor riesgo para desarrollar una cardiopatía isquémica o un ictus, aunque parece ser que los riesgos absolutos son mayores en hombres. Cabe mencionar la alta prevalencia de prediabetes en el mundo, la cual supera el 25 % y quienes se encuentre en esta categoría poseen mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (T2DM). Aparto de los factores de riesgo que se encuentran bien establecidos para la T2DM y ECV, se incluyen la predisposición genética que desarrollan los individuos portadores de esta enfermedad, estilos de vida poco saludables y una configuración alterada de la comunidad microbiana intestinal quien ha surgido como candidato vinculado a trastornos metabólicos. (p.1)

Asociación de factores de riesgo

Como ya se mencionó varios factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular tienen a agruparse para producir otro tipo de patología o tiene una relación directa entre el aumento de cada uno de ellos. De este modo, la agrupación de estos o también llamado clúster, puede ser muy frecuente en edades medias y avanzadas de la vida. La formación de una agrupación de estas entre

factores de riesgo multiplica el riesgo cardiovascular global en las personas. (Villar *et al*, 2007, párr. 89,90).

Prevención Cardíaca Primaria

La prevención primaria es la aplicación de medidas enfocadas en controlar los factores de riesgo cardiovascular presentes en los individuos, para disminuir la incidencia de la enfermedad. Es necesario conocer el nivel de riesgo de cada paciente, ya que, de este, depende la intensidad de las actividades preventivas que se deben implementar. (Mazón, 2011, párr.2)

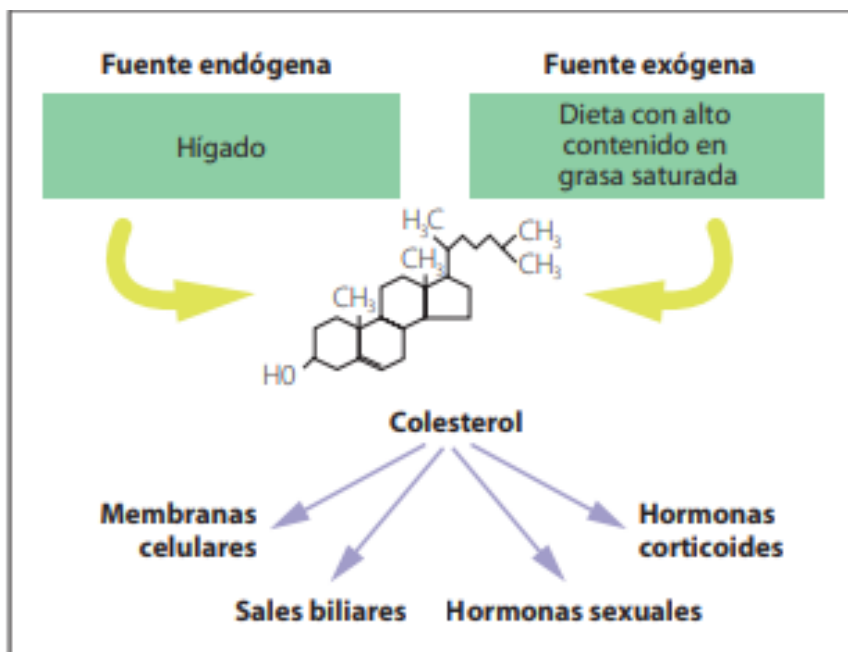
Prevención Cardíaca Secundaria

La prevención secundaria tiene como objetivo reducir la aparición de nuevos incidentes cardiovasculares y no únicamente el control de un factor de riesgo, como la hipercolesterolemia. Con este fin se debe vigilar los otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial, el tabaco y la obesidad. Asimismo, se pretende la rehabilitación del paciente para integrarse a un tipo de vida familiar, laboral y social satisfactoria, para ellos es necesaria la actividad física programada y supervisada. Existe evidencia de que la prevención secundaria multifactorial mejora la supervivencia y la calidad de vida. Por último, las intervenciones de carácter secundario son las prioritarias en la prevención cardiovascular, pues se dirigen a los pacientes que, por tener mayor riesgo, pueden beneficiarse del tratamiento. (Rodríguez, Calero, 2012, párr.3)

Colesterol

El colesterol es el principal esteroide presente en el cuerpo humano, y se encuentra de forma libre o en forma de éster de colesterol. Este es un componente esencial de la membrana celular para procesos como la división celular, además, de ser el precursor de hormonas sexuales como la testosterona y la progesterona y estrógenos en las mujeres, las sales biliares, las cuales, son necesarias para la digestión de las grasas, hormonas corticoides comprometidas en funciones fisiológicas, por ejemplo, la inflamación, el sistema inmunitario y el metabolismo de los hidratos de carbono y las respuestas frente a situaciones como el estrés.

Figura 2. Fuentes de colesterol y funciones.



Nota: Sanjuro (2014) p.2.

La obtención de colesterol de forma endógena proviene de la síntesis de este por parte de la mayoría de las células del cuerpo, las cuales cubren alrededor de un 50 % de las necesidades de colesterol. El hígado es el principal órgano sintetizador de colesterol para un total del 10 %, otros órganos que realizan este proceso son el intestino, la corteza suprarrenal, los testículos en caso del hombre y los ovarios en las mujeres. La fuente endógena por su parte proviene de la dieta, en la cantidad de colesterol ingerido esencialmente de aquellos alimentos con alta cantidad de este elemento, como lo son productos lácteos, yema de los huevos, carnes rojas y mariscos. (Cachofeiro, SF, párr. 4,5,6).

Como anteriormente se menciona, el colesterol no es el único factor de riesgo, pero si representa un componente relevante en el desarrollo de la enfermedad desde edades tempranas. La presencia de lesiones arteriales en la infancia y la relación de estas con la presencia de uno o más factores de riesgo proyectan posibles eventos cardiacos hacia la edad adulta. A través de los niveles altos de colesterol y con mayor importancia desde cortas edades, el desarrollo de aterosclerosis en la adultez tiene mayores posibilidades. La constatación de que la placa aterosclerótica puede comenzar a desarrollarse desde los primeros años de la vida y que la evolución de las lesiones va

a depender en gran medida a depender de los factores genéticos sino de factores ambientales y principalmente de la dieta. (Sanjurjo, 2007, párr. 1,4)

Metabolismo del Colesterol

El colesterol circulante en el cuerpo proviene de dos fuentes: el colesterol endógeno que se crea a partir de la síntesis en el organismo, y el colesterol exógeno el cual se obtiene a partir de la dieta. El colesterol es absorbido en el intestino gracias a la acción de los ácidos biliares y de los fosfolípidos, los cuales, son excretados desde el hígado siendo la cantidad absorbida de colesterol muy variable. Por otro lado, el colesterol endógeno es sintetizado por el hígado en un 20 % aproximadamente, esta síntesis es iniciada gracias a la acción de la enzima acetil – coA y limitada por la acción de la enzima HMG coA-reductasa (Navarro, *et al*, 2009).

Relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares

El aumento en los índices de enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas las enfermedades cardiovasculares en los adultos ha sido favorecido por los cambios en el estilo de vida, el tipo de alimentación, consumo de alcohol y tabaco, todo ello ha potenciado la incidencia de estas enfermedades y sus complicaciones. Partiendo de este hecho, este grupo de padecimientos ocupa el primer lugar de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. (Velázquez, *et al*, 2003, parr.4).

En el año 1799 Caleb H. Parry publica su propia investigación en donde se concluye que la “syncope anginosa” o “angina pectoris” se debía a la obstrucción de las arterias coronarias, y hasta el siglo XIX se percibe un aumento en el interés de las causas de la arterioesclerosis, desde tres enfoques diferentes: 1. La arterioesclerosis es un proceso de senescencia; 2. Es una enfermedad que tiene su origen en alguna alteración metabólica de las propias arterias, enfoque que fue difundido por Rudolf Virchow; y finalmente, el tercer enfoque propuesto por Karl Rotiasky, quién proponía que el proceso de la arterioesclerosis evoluciona a partir de coágulos que se adhieren a las arterias, los cuales se transforman gradualmente en placas ateroscleróticas típicas. Pero no fue hasta el año de 1904 que el patólogo Félix Manrchand introdujo el término de arterioesclerosis (Cullen, 2005 párr. 3).

Para el año 1908 el clínico Ignatowsky, alimentó a conejos con una mezcla de leche y huevos observando que en pocas semanas de haber sido inducida la dieta, las aortas de estos animales presentaban placas blancogrisáceas, las cuales también se encontraban en humanos

fallecidos por problemas cardíacos, reproduciendo así de forma experimental la patología típica de la enfermedad. Fue en el año de 1910 con los trabajos realizados por el patólogo A. Windaus que se hace el primer indicio que relaciona al colesterol con el desarrollo de arterioesclerosis, cuando éste encuentra que las lesiones ateromatosas contenían 6 veces más colesterol libre y 20 veces más colesterol esterificado que una pared arterial normal (Gutiérrez, 2010, párr. 3).

Según lo propuesto en el estudio “*Cholesterol Reduction In Cardiovascular Disease*” por el autor Levine y compañía (2013), las modificaciones en los niveles de colesterol pueden interrumpir no solo la formación y progresión de las placas ateroscleróticas sino también pueden reducir el contenido de colesterol en las lesiones que ya se encuentran formadas. Este proceso en las placas ya formadas parece implicar un transporte inverso del colesterol por moléculas de HDL, quienes llevan el colesterol devuelta al hígado para su eliminación. (p. 1)

Asimismo, estudios han relacionado los aumentos en niveles tan bajos como 181mg/dl, con aumentos progresivos del riesgo cardiovascular. Una asociación similar entre el colesterol sérico y el riesgo de morbimortalidad cardiovascular se ha demostrado a través de estudios epidemiológicos y observacionales que incluyen hombres jóvenes, mujeres, pacientes de etnia negra, pacientes de edad avanzada, con un mayor número de eventos cardíacos en pacientes con enfermedad coronaria establecida. (p.1)

La prescripción de fármacos en el tratamiento de niveles altos de colesterol como son las dislipidemias se programa cuando la respuesta terapéutica a la dieta no es suficiente para lograr una reducción significativa del colesterol y, además, cuando se han evaluado y tratado las causas secundarias como diabetes mellitus, hipotiroidismo, obesidad, entre otras. La elección del fármaco a utilizar depende de una serie de factores como el tipo de dislipidemia a tratar, la efectividad para alcanzar la meta, efectos secundarios, tolerancia, toxicidad y el costo. La valoración de los factores de riesgo es fundamental, en todo caso para determinar las medidas preventivas y la necesidad del tratamiento específico. (Calvo, 2004, párr. 12)

Aterosclerosis

La aterosclerosis corresponde una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, y es catalogada como un padecimiento que, tras ser propiciada, ocasiona la activación endotelial, la adhesión monocitaria y la activación de células inflamatorias. El inicio de esta enfermedad se da

desde dentro hacia afuera, es decir, a partir de la capa interior y va avanzando hasta la capa media para llegar finalmente a la capa externa. Estudios recientes indican que la inflamación podría iniciar en la adventicia y progresar hasta la capa interna. Se ha encontrado evidencia que la inmadurez de las células en las paredes sumado a una permeabilidad aumentada o como tal el desarrollo descontrolado, también, llamado angiogénesis interparietal, estimulado por la noxa o daño parietal, se relacionan con la progresión y debilidad de las placas de ateroma. (Cabrera *et al*, 2015, párr.20,21)

La relación que existe entre el nivel elevado de colesterol sérico y aterosclerosis se observado por primera vez en el año 1930, por los científicos X Muller y por Thannhauser y Magendantz en estudios independientes. Ambos estudios demuestran, una excesiva prevalencia de enfermedad arterial coronaria prematura e infarto de miocardio en pacientes con xantomatosis hereditaria. Esta afirmación coincide en general con los resultados obtenidos por el estudio “*Framingham Heart Study*” en el año 1971, a través del cual se les dio seguimiento a pacientes durante 14 años. Reportan una correlación directa entre el nivel de colesterol total y la relación existe con el desarrollo de enfermedad isquémica del corazón en más de 5 000 pacientes. (Levine, Keaney, Vita, 2013, párr. 2)

En el 2006, el conocimiento sobre el proceso de inflamación y su progreso en la aterosclerosis se encuentra bien establecido y a través de este conocimiento, se han podido utilizar terapias con efectos beneficiosos como lo son hipolipemiantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antiagregantes y otros. El conocimiento sobre los biomarcadores implicados permite la identificación de población riesgo de presentar un evento isquémico agudo o la posible presencia de y una placa vulnerable. Para que biomarcador sea potencialmente, predictor de enfermedad coronaria incidente o prevalente debe ser:

- Reproducible en múltiples muestras independientes.
- Determinación y variabilidad.
- Sensibilidad o especificidad.
- Independiente de otros marcadores
- Relacionarse con eventos cardiovasculares en estudios poblacionales y clínicos.
- Costo aceptable.

La proteína C-reactiva (PCR) es el marcador, más estudiado y prometedor en la aterosclerosis. Niveles elevados de esta sustancia se han relacionado con, hipertensión arterial, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, síndrome metabólico, la diabetes mellitus, obesidad, terapia hormonal sustitutiva y las infecciones e inflamaciones crónicas. El gran interés sobre la PCR, radica en su potencial predictivo de enfermedad coronaria en población aparentemente sana. (Piñón, Kaski, 2006, párr. 2, 3, 4)

Figura 3. Biomarcadores presentes en la placa aterosclerótica relacionados con la enfermedad coronaria.

Citocinas	IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , sCD 40 ligando, mieloperoxidasa
Moléculas de adhesión	sICAM-1, sVCAM-1, p selectina
Reactantes de fase aguda	Fibrinógeno, SAA, PCR
Recuento de leucocitos	
Tasa de sedimentación eritrocitaria	
Neopterina	
<i>Heat shock proteins</i>	
Adiponectina	
Proteína plasmática A asociada al embarazo	
Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína	
Factor de crecimiento placentario	
Cistatina C	

Nota: Piñón, Kaski (2006) p.2.

Microbiota Intestinal

La microbiota intestinal hace referencia a una población extensa y diversa de microorganismos vivos que habitan un nicho determinado, como lo es el intestino humano. Estas bacterias tienen la capacidad de adaptarse a la vida, ya sea, en las superficies mucosas o en la luz del intestino. Este conjunto de microorganismos que residen en el organismo coloniza constantemente el tracto gastrointestinal, quien constituye la principal superficie de intercambio y comunicación entre el ambiente externo e interior del organismo. (Guarner, 2007, párr.3)

Cuando se explica sobre de microbioma, se refiere al complemento que existe entre microorganismo, genes y metabolitos en nicho ecológico específico. Para el microbioma fecal, se han identifica aproximadamente 9,9 millones de genes microbianos. El microbioma intestinal posee gran diversidad de organismos, específicamente, alberga más de 1.000 especies bacterianas pero que en su gran mayoría son anaerobias. Se encuentra definido principalmente, por dos filotipos bacterianos, Firmicutes y Bacteroidetes, los cuales representa el 90 % del ecosistema, y en menor cantidad Actinobacterias. Entre los principales géneros de Firmicutes, se encuentran, Lactobacillus

y Clostridium, en Bacteroidetes destaca el género Bacteroides, mientras que, en las Actinobacterias el género principal es Bifidobacterium. (Sebastián, Sánchez, 2018, párr. 8,14 y 15)

En este ecosistema microbiano existen especies nativas que se adquieren al nacer y en el siguiente año de vida, mientras que aquellas temporales, se adquieren a través del consumo de alimentos, bebidas y demás sustancias que ingresan al organismo. En años recientes se ha descubierto, que la obtención de beneficios por el tracto gastrointestinal no solo depende de sus estructuras propias, sino del trabajo en conjunto entre este conjunto de órganos y la actividad de las comunidades microbianas. Es por esta razón que una pérdida en el equilibrio entre las células del organismo humano y las células bacterianas que habitan en éste, resultan en desviaciones de la homeostasis en el organismo. (Guarner, 2007, párr.2)

Figura 4. Etapas del desarrollo de la microbiota intestinal.

Fases	Instalación	Características
Período neonatal	Dos primeras semanas de vida	De inicio, <i>E. coli</i> / <i>Streptococcus</i> Influida por tipo de alimentación - Lactancia materna: bifidobacterias - Lactancia artificial: enterobacterias
Período previo a introducción de sólidos	Final segunda semana de vida Hasta inicio de la ablactación	Si lactancia materna, colonización con bifidobacterias hasta un 90 %, con producción de heces ácidas
Introducción de alimentos sólidos	Etapas de introducción de dieta con suplementos sólidos	Microbiota similar a niños alimentados con lactancia artificial Aparecen <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Clostridium</i> en gran cantidad
Aparición de microbiota tipo adulto	Etapas completas de la ablactación (alrededor 2-3 años)	Se constituye complejo ecosistema intestinal con microbiota de gran diversidad

Nota: Castañeda (2018) p. 97.

Estas desviaciones en el ecosistema natural, determina un estado de disbiosis y desregulación inmunológica, que proporciona un medio ideal para el desarrollo de patologías gastrointestinales y sistémicas. Como parte de las patologías de origen local se encuentran, la enfermedad diarreica, enfermedades inflamatorias intestinales, síndrome de colon irritable, procesos infecciosos, alergia y cáncer colorrectal como resultado de efectos citotóxicos. Existe evidencia que relaciona desequilibrios en la microbiota intestinal con enfermedades sistémicas

como la obesidad, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad hepática grasa no alcohólica y la aterosclerosis. (Castañeda, 2018, párr. 2).

Principales funciones de la Microbiota Intestinal

Funciones Metabólicas: La microbiota intestinal tiene la capacidad de metabolizar los sustratos o también, llamados residuos dietéticos no digeribles, el moco endógeno y los detritus celulares. Como ya se describe, debido a la variedad que posee el microbioma, este proporciona así diversas enzimas y vías bioquímicas propias del huésped. Además, constituye una fuente de energía y producción de ácidos grasos de cadena corta que el hospedero absorbe. Finalmente, posee la capacidad de recuperar energías, favorecer a absorción de iones con calcio, magnesio, hierro, producción de vitaminas K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico y sintetizar aminoácidos a partir de amoniaco o urea.

Funciones de Protección: En esta función, se habla de un efecto del tipo "barrera" en donde las bacterias propias del intestino impiden la colonización de bacterias extrañas al nicho. Otra utilidad de la microbiota, radica en el impedimento de proliferación que ejercen sobre bacterias oportunistas que residen dentro del colon, sin embargo, con proliferación restringida. Se confiere el efecto de barrera a esta función, debido a la segregación de sustancias antimicrobianas por parte de las bacterias que impiden la proliferación de otras bacterias y a la competencia que existe entre estos microorganismos por el consumo de recursos como nutrientes y espacios ecológicos.

Funciones Tróficas: La microbiota intestinal controla la proliferación de las células endoteliales, ya que, al parecer ésta diferenciación está ligada con cepas bacterianas residentes específicas. Del mismo modo, las bacterias intestinales ejercen un efecto sobre el desarrollo del sistema inmunológico. (Guarner, 2007, párr.8, 9 y 10)

Además, de estas tres funciones principales, la microbiota intestinal también, participa en la propia estimulación microbiana, de tal forma ejerce un importante efecto sobre el adecuado desarrollo del sistema inmunológico y finalmente, el mantenimiento de un equilibrio intestinal adecuado. (Castellazzi, *et al*, 2013, párr.13).

Para el año 2011, Maslowski y Mackay, sugieren el cambio que existe en la microbiota intestinal de un individuo con el paso del tiempo, factores como la alimentación materna, el medio

ambiente, la microbiota de la madre durante el parto, ejercen influencia en el desarrollo a futuro de la microbiota intestinal. (p.3)

Patologías relacionadas con la Microbiota Intestinal

Diversos estados patológicos se relacionan con cambios en la composición o funcionamiento de la flora bacteriana. Algunas como la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome del intestino irritable, avalan la implicación de este conjunto de microorganismo en la patogenia de estas. Igualmente, existe evidencia que sugiere una implicación de estos, en el cáncer colorrectal, enfermedad celíaca entre otras. A continuación, se escriben algunas patologías en cuya patogenia se implica la microbiota intestinal. (Sebastián, Sánchez, 2018, párr. 8).

Septicemia, shock y fallo multiorgánico.

Se da por la traslocación bacteriana, ya sea, de bacterias viables o muertas, a través de la barrera mucosa intestinal. Este movimiento de bacterias puede ser ocasionado por una proliferación bacteriana en el intestino delgado, por un aumento en la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal y por una disminución en la capacidad de defensa del sistema inmune del huésped. Por lo general, la naturaleza de las bacterias que producen este fenómeno es del género aeróbico, fenotipo gran positivo, pueden infectar zonas como ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo. En casos finales las bacterias se dispersan por todo el organismo ocasionando la septicemia. (Guarner, 2007, párr. 17)

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

En el pasado, ya se, ha establecido que existe una evidente relación entre la disbiosis intestinal y la EII, lo que aún no se tiene completamente claro es, si este desequilibrio corresponde a la causa, solamente contribuye, si es consecuencia de la enfermedad o si es una mezcla de todas. Se necesita la utilización de nuevos instrumentos tecnológicos que establecer, cuál de las tres posibilidades es la correcta. Mediante la utilización de modelos experimentales se ha logrado reafirmar que la disbiosis intestinal ocasiona un aumento en la respuesta inmune proinflamatoria del huésped. (Sebastián, Sánchez, 2018, párr.14)

Cáncer de colon.

Se ha demostrado que los defectos genéticos que existen en pacientes que desarrollan esta clase de cáncer, son el resultado de la genotoxicidad de sustancias originadas en la luz del intestino. Se cuenta con evidencia que establece la relación entre la dieta, principalmente, el consumo de carnes rojas procesadas con un mayor riesgo de padecer cáncer de colon. Estos factores dietéticos, sumado a los factores genéticos tienen lugar en la luz del intestino grueso. Asimismo, se cuenta con evidencia de la relación entre la flora bacteriana como factor esencial en la enfermedad inflamatoria intestinal. (Guarner, 2007, párr. 18)

Enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

En ambas patologías como punto inicial, aparentemente, existe una activación errónea en el sistema inmunitario de la mucosa, que ataca la microbiota entérica. Esta circunstancia da como resultado, la activación de mecanismos inflamatorios que producen lesión intestinal. En pacientes que desarrollan estas enfermedades, se encuentran anticuerpo IgG como consecuencia de un aumento en la secreción de la mucosa y linfocitos T hiperreactivos contra antígenos propios de la microbiota intestinal, reflejando así una erradicación en los mecanismos de tolerancia local. La susceptibilidad genética, defectos en la función de barrera de la mucosa y un desequilibrio microbiano, son algunos elementos importantes que favorecen una respuesta inmunitaria inadecuada. (Guarner, 2007, párr. 19)

Síndrome de intestino Irritable (SII)

En este trastorno la microbiota intestinal se encuentra alterada y de esta forma se relaciona con la fisiopatología del SII. Este hecho se sustenta a mediante la participación de alguna forma, del microbiota intestinal con los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, entre ellos, la motilidad colónica e intestinal afectada, sensibilización visceral, en las barreras mucosas intestinales y en las señales neuro inmunes. Un metaanálisis realizado en China apoya, la existencia de alteraciones en la microbiota de paciente, como, por ejemplo, una disminución en el número de Bifidobacteria y Lactobacillus y aumentó en la cantidad de *Escherichia Coli* y *Enterobacterium*. En Europa, se encuentran, aumentos en el número de Bacteroides y una disminución el número de Bifidobacterias, apoyando así las irregularidades que se presentan en pacientes con este síndrome. (Sebastián, Sánchez, 2018, párr. 15)

Etiología del Riesgo cardiovascular en la obesidad por cambio de la microbiota intestinal a causa de la dieta.

Cada vez son más los estudios que apoyan la relación que existe entre la microbiota intestinal, el consumo de una dieta elevada en grasas saturadas, el desarrollo de la obesidad y con esto un mayor riesgo cardiovascular. En el 2017, Kassain y colaboradores, indican que una mayor comprensión sobre la microbiota intestinal permite el desarrollo de nuevas medidas de prevención y tratamiento para patologías cardíacas. El filogenético *Firmicutes* son el mayor phylum de bacterias (más de 200 géneros) mientras que, Bacteroidetes (más de 20 géneros), sin embargo, se ha demostrado que esta relación se ve alterada por la obesidad y cantidades de glucosa anormales. (p.2)

Ahora bien, Kasselman y compañía (2018), que la autoinmunidad también causa procesos inflamatorios de acuerdo con el sexo, en donde la composición del microbioma masculino promueve en mayor porcentaje estos procesos que los microbiomas intestinales femeninos. Estas inflamaciones en bajos grados constituyen el escenario perfecto para el desarrollo de diferentes patologías como lo es la aterosclerosis. Es por esta razón, que constantemente, se pretende implementar la utilización de probióticos como los *Latobacillus* que den paso en la atenuación de estos síntomas inflamatorios y permitan el restablecimiento de la salud intestinal, para así reducir las enfermedades cardiovasculares. (p.9)

Además, cualquier tipo de perturbación, en la población de la microbiota residente en el tracto gastrointestinal como consecuencia de estados no fisiológicos, como, por ejemplo, condiciones ambientales, patológicas o terapéuticas, se le conoce normalmente como disbiosis. (Lippi *et al*, SF, párr.4)

Otros cambios en la microbiota intestinal se dan por estrés sistémico y la inflamación procesos que pueden ser el resultado de lesiones graves como las quemaduras, además, inducir cambios agudos en la microbiota intestinal en un solo día. Estas situaciones por lo general crean una un ambiente menos diverso en la flora bacteriana, principalmente, por una depreciación de Bacteroides y Firmicutes. Una disminución en estos filotipos favorece la reducción en las concentraciones de Butirato y otros ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que se cree tienen un efecto antiinflamatorio directo sobre el intestino. (Sing, 2017, párr.3)

La dieta influye a través de distintas formas sobre la composición y equilibrio de la microbiota intestinal, por ejemplo, un cambio agudo en la dieta por consumo de productos de origen animal o vegetal cambia la composición microbiana durante las siguientes 24 horas, volviendo a la composición original después, de 48 horas de interrumpida la dieta. Esta inducción de cambios genera también, alteraciones cognitivas e importantes cambios en la diversidad bacteriana. Cada cambio afecta de una y otra forma la microbiota, sin embargo, aquellos cambios más significativos pueden mediar la inflamación local y sistémica que está implicada en la fisiopatología de la obesidad y el deterioro cognitivo. (Salas *et al*, 2017, párr.8)

Según, Singh, (2017), la obesidad se ha caracterizado por tener un desequilibrio entre las proporciones de Bacteriodes y Firmicutes, todo parece indicar que el número de Firmicutes se encuentra en mayor cantidad. Asimismo, los estudios han demostrado que el trasplante de microbiota de ratones obesos a otros normopeso resulta en un fenotipo obeso transmisible, pudiendo ser como resultado de una mayor capacidad por parte de la microbiota. Debido a la relación entre obesidad y aterosclerosis, también, se ha investigado la relación entre este padecimiento y la MI, en donde se ha relacionado de manera similar debido al metabolismo mejorado de la colina y la fosfatidilcolina, que produce el compuesto proaterogénico, trimetilamina-N-óxido (TMAO). (p.2)

Como bien lo menciona, el autor, Solas y compañía (2017), estos vínculos, demuestran el papel fundamental que ejercen los microorganismos sobre la salud humana y en especial, como la manipulación de esta, puede influir sobre la actividad de la enfermedad. También, se ha propuesto que los procesos de disbiosis intestinal y el declive neurológico que se dan con el paso de los años, se encuentra relacionado con la inflamación de bajo grado, que tiene en común diversas patologías que se desarrollan con la edad. Por ende, los marcadores de cambio en los microbiomas se relacionan con la dieta y los niveles de fragilidad y mala salud de las personas. (p. 2)

La ingesta de carnes rojas genera sobre ciertas cepas microbianas un aumento en la producción de niveles en trimetilamina-N-óxido (TMAO), compuesto proaterogénico relacionado con la arterosclerosis y un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Diversos estudios en humanos han logrado demostrar, que una dieta alta en grasas ocasiona un aumento en la microflora anaerobia total. (Lippi *et al*, SF, párr.8)

También, El TMAO, corresponde a un compuesto orgánico, sin color, perteneciente a la categoría de óxidos de amina. Se produce en el intestino, y su síntesis es dependiente de la generación de TMA. Esta Trimetilamina, surge a partir de nutrientes que contienen fosfatidil colina por el microbiota intestinal presente en el intestino grueso. Una vez que TMA ingresa a la circulación sistémica, luego se dirige al hígado donde es oxidada por las enzimas monooxigenasa (FMO). (Singh, 2017, párr. 7)

En su artículo *“Gut microbial diversity in HIV infection post combined antiretroviral therapy: a key target for prevention of cardiovascular disease. Walters Kluwer Health Inc.”* (2018), Mohamed y Cećile, explican la potencia pro-aterogénica de TMAO, quien es capaz de afectar negativamente, el metabolismo del colesterol y del esterol. Debido a estas condiciones se suprime el transporte inverso del colesterol, aumentando el depósito de colesterol en los macrófagos, promoviendo la activación de células endoteliales, la migración de células y principalmente, la activación plaquetaria, evento inicial en la aterosclerosis. (p.4)

Ahora bien, cuando se trata de carbohidrato no digeribles o también, conocidos como fibra, estos no pueden ser degradados enzimáticamente, en el intestino delgado, más bien recorren todo el tracto gastrointestinal para llegar al intestino grueso donde son finalmente fermentados por los microorganismos nativos. En consecuencia, los carbohidratos no digeribles son una buena fuente de carbono y energía a través de la utilización de la microbiota como mediador para el huésped. Dicha característica, hace de la fibra un elemento ideal para formar parte del conjunto de prebióticos, los cuales, por definición son componentes no digeribles que benefician la salud del huésped. Algunas fuentes de prebióticos incluyen la soja, inulinas, trigo sin refinar, cebada, avena cruda y oligosacáridos no digeribles. (Singh, 2017, párr. 10)

También, en un estudio realizado por Fava *et al* (2007), se les implementa a los participantes dietas con diferentes contenidos de grasa. Se logra observar que, en aquellos individuos con una dieta baja en grasas, poseía en sus contenidos fecales mayor abundancia de *Bifidobacterium* con reducciones relacionados con la glucosa en ayunas y colesterol total, en comparación con el patrón inicial. Por consiguiente, este estudio demuestra, que si existe una alteración en la composición de la microbiota intestinal en 123 sujetos cuando se consumen grasas diferentes. (p.2)

Otro dato importante relacionado con la dieta implica la utilización de endulcolorantes artificiales, que, por el contrario de la creencia popular, resultan poco saludable en comparación con los azúcares naturales, según evidencia científica. Normalmente, estos azúcares artificiales se comercializan como una opción saludable y sin calorías, no obstante, existe evidencia mostrada que estos inducen intolerancia a la glucosa mediante la alteración de la microbiota intestinal. Se observa una disbiosis intestinal con cambios en la cantidad de *Bacteroides* y una reducción de *Lactobacillus reuteri*, estos cambios son contrarios a los inducidos por el consumo de azúcares naturales como glucosa, fructosa y sacarosa. (Singh, 2017, párr. 11)

Un estudio realizado por, los autores, Morales, Brignardello, Gotteland (2010), en ratones convencionales y ratones axénicos demuestra la relación que existe entre la microbiota intestinal (MI) y el almacenamiento de grasa y energía. Los ratones axénicos carecen de microbiota intestinal, mientras que, los convencionales si son capaces a través de la microbiota intestinal de obtener energía extra proveniente del proceso de fermentación de sustancias como almidón, olivo y polisacáridos para obtener nutrientes como agua, gases, ácidos grasos volátiles (ACV), acetato, butirato y propionato. El butirato es metabolizado por los colonocitos, el acetato sirve como sustrato para la gluconeogénesis, la síntesis de colesterol y triglicéridos y finalmente el propionato inhibe las enzimas involucradas en la síntesis de *novo*. (p.1)

Otras observaciones indican que en ratones convencionales los adipocitos tienen un mayor tamaño, como resultado de una actividad aumentada de la Lipoproteína Lipasa (LPL) encargada de la captación de ácidos grasos a partir de lipoproteínas y en la acumulación de triglicéridos en los adipocitos. Esto se da gracias a la inhibición por parte de la microbiota intestinal de "Fiaf" Fasting Induced Adipocyte Factor, quien inhibe la LPL. Este hecho explica un mayor almacenamiento de grasa y energía en animales con Microbiota intestinal, que en ratones axénicos quienes no inhiben la expresión "Fiaf". (p.1)

El análisis de la microbiota intestinal de los ratones obesos, causados por una mutación en el gen de la leptina, indica que las concentraciones intestinales de Firmicutes, aumentan más del 50 % y en el caso de Bacteroidetes disminuyen correlativamente. La microbiota intestinal en el ser humano obeso se comporta del mismo modo que en el ratón obeso, es decir, el número de Firmicutes aumenta y el de Bacteroides disminuye en comparación con los sujetos normopeso. Estas observaciones mediante sofisticados modelos animales han impulsados las investigaciones

en los últimos años, para dilucidar la interrelación entre microbiota intestinal y obesidad en el ser humano. (pp.2)

El investigador, Kasselmann *et al*, en el 2018 define:

La obesidad, la diabetes mellitus tipo 1 (T1DM), la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES) están relacionados con la inflamación crónica, y los sujetos con estos trastornos sistémico (LES) están relacionados con la inflamación crónica y los sujetos con estos trastornos tienen cambios característicos en su composición microbiana intestinal. (p.2)

Los autores en el párrafo anterior intentan resaltar la relación que existe entre la alteración en la composición microbiana y metabólica intestinal en todas estas patologías, destacando como factor principal, la inflamación crónica que media este proceso. Así a través de la inflamación crónica es promovida la enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, Kasselmann y compañía (2018), sugiere un aumento en la proliferación de *Bacteroidetes*, no obstante, también, indica que existe una proporción alta de Firmicutes en relación con el LPS gramnegativo que produce Bacteroidetes. Parece ser que las dietas obesógenas conducen a un aumento en *Prevotellaceae* un miembro del filo Bacteroidetes y una fuente adicional de lipopolisacáridos (LPS) un componente de la membrana celular. Los niveles alto de este componente y de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) activan los receptores tipo toll (TLR-4), el cual, una vez activo, se une al LPS y provoca la inflamación de bajo grado implicada en el progreso de la obesidad. (p.2)

Este autor, también explica, la interferencia de una dieta alta en grasas, la cual, ocasiona una reducción en la expresión de los genes en el huésped en proteínas que codifican las proteínas de unión estrecha intestinal, zónula occludens-1(ZO-1) y ocludina. Esta alteración ocasiona un aumento en la permeabilidad intestinal, permitiendo el paso de bacterias y sus metabolitos al torrente sanguíneo. Este estado en el cual existe aumento de bacterias gram-negativas, así una pared intestinal en mal estado se define por endotoxemia metabólica, definida por concentraciones anormales en LPS y un aumento en la permeabilidad intestinal. El solo hecho que existan concentraciones elevadas de LPS, es suficiente para aumentar la captación de energía en animales. En resumen, la endotoxemia metabólica que resulta del aumento de bacteroidetes y disminución

de la expresión de proteína conducen a la obesidad, inflamación crónica y resistencia insulínica. (p.2)

Otros estudios también han relacionado el aumento Bacteroidetes a causa de la dieta, con mayores concentraciones de acetato. Este compuesto al parecer induce la activación del sistema parasimpático, conduciendo estimulaciones mayores en las células B pancreáticas, quienes a su vez segregan mayor ghrelina, una horma inductora del apetito. Estas situaciones se convierten en hiperfagia, hipertrigliceridemia, aumento de la deposición de lípidos y resistencia a la insulina, y todos estos son factores predisponentes en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Este aumento en la deposición de los lípidos en el tejido adiposo ocasiona niveles elevados de interleucina-6 (IL-6), quien consecutivamente, aumenta la concentración de proteína C-reactiva (PCR), asociada a la inflamación sistémica en evento cardíacos. (Wang et al, 2017, párr.10)

Tabla 1. Alteraciones en la microbiota intestinal a causa de la obesidad.

Filo	Clase	Orden	Cambios
Bacteroidetes	Bacteroidetes	Bacteroidales (Bacteroides)	↓
		Bacteroidales (Prevotella)	↑
Firmicutes	Bacilli	Bacillales (Bacillus)	↑
		Lactobacillales	↓
	Clostridia	Clostridiales (Clostridium)	↑
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	↑
	Actinobacteria	Bifidobacteriales (Bifidobacterium)	↑
Euyarchaeota (dominio Archaea)	Methanobacteria		↓

Nota: Kobyliak (2016) p. 3.

Cabe mencionar, que según Kobyliak, Virchenko, Falalyeyeva, (2016) en un entorno saludable debido a la abundancia de Firmicute y por consiguiente mayor cantidad de butirato, el pH intestinal en el íleon y ciego ronda los 5.5, recordando la importancia de este parámetro en la composición de bacterias residentes. En rangos de pH en 6.5, se da una disminución en las especies de Formicutes y aumentan los Bacteroidetes y por consiguiente un aumento en la producción de acetato y propionato. (p.2)

Una modulación en el ecosistema bacteriano intestinal con antibióticos, probióticos o una intervención dietética con oligofruktosas, estrecha la probabilidad de sufrir endotoxemia metabólica. Además, los establecimientos en rangos adecuados para LPS, mejora la intolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la disminución del aumento de peso corporal evitando el desarrollo de la obesidad. (p.3)

Probióticos

La definición de probiótico inicia desde el siglo XX con los trabajos del científico ruso Elie Metchnikoff, quien logra, observar el efecto beneficioso sobre la salud del consumo de leche fermentada, efecto que se relacionaba directamente, sobre la microbiota del tracto gastrointestinal. Desde entonces distintos autores se esfuerzan por conocer las distintas funciones de estos microorganismos. (Castro, Rovetto, 2006, párr. 3).

Los probióticos son microorganismos vivos esencialmente bacterias no patógenas, suelen ser utilizadas en suplementos alimenticios y una vez en el organismo humano, mejoran el equilibrio microbiano intestinal, provocando beneficios. A partir de la investigación realizada en la década de los 80, sus propiedades saludables y el aumento en patologías, ha promovido su utilización en para el tratamiento de diversas enfermedades. (Manzano, Estupiñán, Poveda, 2012, párr.5)

De acuerdo con, los investigadores, Castro y Rovetto (2006), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentos (FAO), han declarado que existe suficiente evidencia científica para confirmar el potencial de ciertas cepas probióticas específicas. Por tanto, la OMS y FAO en el 2001, han definido a los probióticos como: “organismos vivos que ingeridos en cantidad adecuada confieren un beneficio saludable en el huésped”. (p. 2)

El científico, Metchnikoff también, señala, los efectos beneficiosos que aportaban las bacterias ácido-lácticas (BAL), conduciendo a un aumento en la longevidad. Asimismo, explica que la “autointoxicación intestinal” sumada al envejecimiento podrían reducirse al utilizar sustancias que reemplazaran la microbiota intestinal, especialmente microbios proteolíticos como *Clostridium*, quien inducían la producción de sustancias tóxicas. Para el año 1917, previo al descubrimiento por Alexander Fleming de la penicilina, el profesor Alfred Nissle aisló una cepa no patógena de *Escherichia coli*, a partir de las heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial. Dicha cepa es uno de los pocos utilizados como prebióticos no BAL. (Guarner et al, 2011, párr. 5)

De acuerdo, con Mariño, Núñez y Barreto (2016) definen los probióticos son microorganismos que al ser consumidos proporcionan beneficios en la salud del huésped, además que estos productos o preparaciones abarcan productos como fármacos, probióticos, alimentos con usos médicos que incluyen probióticos, formulas infantiles y aquellos probióticos de administración no oral. (p.17)

Singh y compañía mencionan a los alimentos fermentados como productos lácteos por ejemplo el yogurt, que incluyen bacterias ácido-lácticas, contemplan una buena fuente de microorganismos ingerirles que logren efectos en el microbioma intestinal. Se ha demostrado que ciertas cepas probióticas poseen la capacidad de inducir citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. Se ha observado aumentos sistemáticos en las Bifidobacterias y / o *Lactobcillus* intestinales beneficiosos tras el consumo de productos de diferentes tipos de yogurt. (p.7)

La fermentación es una ruta anaeróbica, por la cual, un microorganismo convierte alimentos como la glucosa en otros productos, normalmente para obtener energía y otros productos como ácido láctico, etanol y otros productos metabólicos finales. Este proceso ocurre en la matriz citoplasmática de la célula. (Guarner, 2011, párr.7)

Es transcendental verificar previamente en la elección de una cepa probiótica, que esta aporte un beneficio para la salud. Para la evaluación de un probiótico se requiere cumplir con los protocolos establecidos para la experimentación en la evaluación clínica con ensayos en Humanos, doble ciego, aleatorizados y controlados por placebo, es importante destacar que los estudios en laboratorios in vitro y en modelos en animales, no son suficiente prueba para la eficacia en salud humana. No obstante, a través de las investigaciones en animales, se obtiene información de gran utilidad sobre los mecanismos de acción de los probióticos, se da la identificación de órganos diana y biomarcadores que pueden ser valiosos para delimitar el aporte de estos microorganismos a la salud o la posible reducción al riesgo de desarrollar riesgo de una enfermedad. (Cuesta, Peláez, Requena, S.F, párr. 3)

No cualquier microorganismo vivo no patogénico se reconoce como probiótico, debido a que estos deben cumplir ciertas condiciones en el cuerpo humano para producir una alteración positiva de la microbiota por colonización del intestino. Entre los principales microorganismos probióticos utilizados en el consumo humano se encuentran las bacterias ácido-lácticas (BAL) que incluyen lactobacilos y bifidobacterias, pero también se utilizan otras cepas bacterianas no

patógenas tal sería el caso de *Streptococcus*, *Enterococcus* y microorganismos no bacterianos, como *Saccharomyces boulardii* la cual es una levadura no patógena. (Castro, 2006, párr. 6,7)

Figura 5. Condiciones que deben cumplir los microorganismos para ser catalogados como probióticos.

- Procedencia humana, aunque también se han usado probióticos de origen no humano y seguridad demostrada, como el *Saccharomyces cerevisiae*.
- Ser seguro (GRAS, *Generally Regarded As Safe*), no ser patógeno, no causar reacciones inmunes dañinas, no ser portador de resistencias a antibióticos.
- Ser capaz de sobrevivir, superar la barrera gástrica y poder recuperarse en heces. Por ello, ha de tener resistencia proteolítica, ser estable frente a ácidos y bilis, y no conjugarse con sales biliares.
- Viabilidad y estabilidad al llegar a su lugar de acción en el intestino, o sea, tener supervivencia en el ecosistema intestinal y proliferación/colonización en el tracto digestivo (temporal).
- Capacidad para adherirse a la superficie de la mucosa y prevenir la colonización y adhesión de patógenos.
- Tener efectos positivos sobre la respuesta inmune y sobre la salud humana demostrados por ensayos clínicos *in vitro* y tras administración en voluntarios.
- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio.

Nota: Mariño *et al* (2016) p.7.

Mecanismo de acción de los probióticos.

Los probióticos poseen diversos mecanismos de acción y su estudio es uno de los ámbitos más dinámicos en la investigación actual, con la finalidad de conocer sus posibles efectos. Es transcendental, destacar que no todos los probióticos utilizan el mismo mecanismo de acción para ejercer un beneficio sobre el hospedador. Los probióticos actúan en distintos niveles (Cuesta, Peláez, Requena, SF, párr. 5):

1. Lumen Intestinal: A través de la interacción con la microbiota intestinal o por un efecto metabólico directo.
2. Mucosa y epitelio intestinal: En este nivel se incluyen los efectos mediados de barrera, procesos digestivos y el sistema inmunológico asociado a la mucosa.
3. Sistema inmune y cerebro: Mediante diversas vías biológicas.

A continuación, se detallan los mecanismos de acción de los probióticos:

- Originan sustancias antimicrobianas, tal es el caso del ácido láctico, ácidos grasos de cadena corta y otros metabolitos como peróxido de hidrógeno, diacetileno y bacteriocinas, compuestos antimicrobianos. Estas sustancias ocasionan una reducción en el número de células viables, afectando así el metabolismo bacteriano o la producción de toxinas. Estas sustancias disminuyen la cantidad de células viables, afectando así el metabolismo bacteriano o la producción de toxinas. (Castro, Rovetto, 2006, párr. 9)
- Mejora en la función intestinal: Protege la integridad del epitelio intestinal, de esta forma, protege el organismo de ataques externas. Se incluye, además, la producción de mucina, modulación en la fosforilación de las proteínas, y finalmente, aumenta en la resistencia transepitelial. (Cuesta, Peláez, Requena, párr. 7)
- Mejoran la respuesta inmune: Estos organismos advierten al sistema inmunológico de la presencia de agentes infecciosos, activándose macrófagos, incrementando la interferón gamma (IFN-gamma) y la producción de la inmunoglobulina A (IgA). (Castro, Rovetto, 2006, párr. 9).
- Reducción en el pH intestinal: La mayoría de bacterias beneficiosas necesitan ambientes más ácidos, por lo que su crecimiento se ve favorecido. (Cuesta, Peláez, Requena, SF, párr. 9)
- Compiten por nutrientes y zonas de colonización: Disminuyen el número de microorganismos patógenos al consumir los nutrientes, al competir por sitios de adhesión, extienden la resistencia a la colonización. Cepas como *Lactobacillus spp* destacan por su gran capacidad de adhesión intestinal. (Castro, Rovetto, 2006, párr. 10)

Nomenclatura de los probióticos.

Tabla 2. Nomenclatura utilizada para los probióticos, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Género	Especie	Subespecie	Designación de cepa	Designación depositaria de cepa	Sobrenombre de cepa	Nombre del producto
Lactobacillus	rhamnosus	N/P	GG	ATCC 53103	LGG	Culturelle
Bifidobacterium	animalis	Lactis	DN-173 010	CNCM I-2494	Bifidus regularis	Activia yogur

Nota: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología (2017) p.10.

Inicialmente, cualquier bacteria que fuera parte de la microbiota intestinal podía tomarse como probiótico, sin embargo, en la actualidad, dos grupos son los más utilizados, ya que, son considerados como GRAS (Generally Regarded As Safe) y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, en inglés), estos dos grupos corresponden son *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*. Igualmente, otros géneros utilizados son *E.coli*, *Bacillus cereus*, y levaduras principalmente: *Saccharomyces cerevisiae* y *boulardii*. (García, Núñez, Barreto, 2016, párr. 13)

Tabla 3. Principales cepas utilizadas como probióticos en terapia humana.

Lactobacillus	Bifidobacterium	Saccharomyces
<i>L. rhamnusus GG</i>	<i>B. infantis</i>	<i>S. boulardii</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentes</i>	<i>S. cerevisiae</i>
<i>Lat 11/83</i>	<i>B. longum</i>	
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	
<i>L. casei Shirota</i>	<i>B. breve</i>	
<i>L. salivarius</i>		
<i>L. johnsonii La 1</i>		
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. plantarum</i>	Enterococos	Otros

<i>L. lactis cremoris</i>	<i>E. faecium</i>	<i>Lactococcus</i>
<i>L. keflir</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Lacis, cremoris, diacetylatis</i>
<i>L. brevis</i>		<i>Bacillus subtilis</i>
<i>L. buchneri</i>		<i>Coagulans</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Leuconostoc spp</i>
<i>L. sakei</i>		<i>Escherichia coli Nissie 1917</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>S. thermophilus</i>	
<i>L. crispatus</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>
<i>L. cellobiosus</i>		<i>Propionibacterium freudenreichi</i>
<i>L. curvatus</i>		

Nota: García (2016) p.6.

Usos clínicos de los probióticos

En los últimos años, los probióticos se han empleados en mayor proporción en ciertos trastornos para los cuales se cuenta con mayor evidencia. No obstante, existen otras patologías crónicas como, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares para las cuales, estudios recientes pretenden identificar en mayor proporción el beneficio del uso de microorganismos vivos. Finalmente, la utilización de estos en enfermedades infecciosas se apoya en su capacidad para modulator tanto la microbiota intestinal como del sistema inmunológico. (Martínez, Peláez, Requena, SF, párr.11)

- **Diarreas agudas:** diversos estudios de intervención con placebo han evaluado la eficacia como tratamiento contra la diarrea, especialmente del tipo viral. Los probióticos se pueden utilizar como monoterapia o incluidos en una terapia de rehidratación oral. A través de investigaciones se ha observado una disminución en la severidad y duración del cuadro diarreico mediante la utilización de cepas probióticas como *Lactobacillus GG*, *L. reuteri*, *L. acidophilus* y *L. bulgaricus*. (Manzano, Estupiñán, Poveda, 2011, párr. 6)
- **Prevención de la mastitis durante la lactancia:** La producción de leche aumenta la humedad en los conductos galactóforos, ocasionando condiciones ideales para la colonización de microorganismos patógenos. Se ha demostrado que el consumo de

probióticos por vía oral impide el asentamiento de estas bacterias patógenas, de modo que sirve para la prevención e incluso tratamiento de esta. (García, Núñez, Barreto, 2016, párr. 36)

- **Beneficios inmunomoduladores:** se ha observado una modulación de la respuesta inmune su posible utilización en el manejo preventivo o terapéutico de enfermedades inflamatorias. El consumo de probióticos podría tener un efecto positivo en la salud humana en algunas situaciones que pueden alterar el balance de la microbiota intestinal e influir en la respuesta inmune del individuo, tales como la alimentación con fórmulas infantiles, el tratamiento con antibióticos, los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, las enfermedades gastrointestinales y el estrés. (Manzano, Estupiñán, Poveda, 2011, párr. 11)
- **Alergias:** Se tiene gran interés en la utilización de estos como efectos tanto preventivos como de tratamientos prologados. En la investigación de este efecto se han encontrado variaciones de acuerdo con la cepa utilizada, el momento de intervención terapéutica, el tipo de alergia y las combinaciones con otros suplementos alimenticios. Una reciente revisión sistemática indicó el beneficio de estos sobre el eczema atópico. Existe interés sobre su utilidad en el feto. (Guarner, 2011, párr. 39)
- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** Ciertas enfermedades como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn poseen un desbalance entre las bacterias “protectoras” y patogénicas de la flora intestinal (disbiosis). La utilización de una terapia probiótica se basa en la posibilidad de colonizar el intestino con cepas bacterianas beneficiosas que estimulen una respuesta inmune de tipo protectora, principalmente, en la producción de IL-12 en concentraciones bajas y células T reguladas. (Manzano, Estupiñán, Poveda, 2011, párr. 28)
- **Enterocolitis necrotizante:** Existe evidencia del potencial probiótico en la reducción de esta en neonatos prematuros y la reducción de mortalidad. Las cepas más utilizadas son: *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* debido a su gran eficacia. (Martínez, Peláez, Requena, SF, párr.14)

- **Estreñimiento:** Se ha encontrado evidencia que la adición de probióticos a bebidas lácteas disminuye el estreñimiento. Existen diversas cepas de probióticos con este uso, tal es el caso *Bifidobacterium breve*, quien incrementa la frecuencia de las evacuaciones, mejora la consistencia de las heces y disminuye el dolor abdominal en niños con estreñimiento funcional. Se ha demostrado que él puede ser provisto por distintas cepas, siendo más favorable para niños y adultos. La suplementación con los probióticos *Bifidobacterium lactis* o *Lactobacillus casei Shirota* y *Escherichia coli Nissle* favorecen dicho padecimiento. (Manzano, Estupiñán, Poveda, 2012 párr.33)
- **Síndrome de Intestino Irritable:** En esta enfermedad existe una alteración en la microbiota intestinal. A través de varios estudios se ha logrado demostrar, la reducción en la distensión abdominal, flatulencia, dolor y suministrar alivio general, como resultado de una terapia probiótica. *Lactobacillus reuteri* proporciona una mejora en los cólicos durante la primera semana, demostrado a través de un ensayo con 90 lactantes. (Guarner *et al*, 2012, párr.50)
- **Intolerancia a la lactosa:** Los probióticos ocasionan una reducción en los síntomas de inflamación e hinchazón, probablemente como resultado de la presencia de la lactasa microbial que se encuentra presente en las bacterias ácido lácticas, mejorando así la digestión de la lactosa. (Manzano, Estupiñán, Poveda, 2011, párr. 36).
- **Metabolismo de los lípidos:** Diferentes estudios demuestra el efecto benéfico del consumo de probióticos en el metabolismo de los lípidos, a través de una disminución de los niveles de colesterol y lipoproteínas de baja densidad y aumento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad. (Manzano, Estupiñán, Poveda, 2011, párr. 47).

Figura 6. Efectos del uso de probióticos, prebióticos y simbióticos.

Efectos metabólicos

Favorecen la absorción de agua y calcio
 Modulan el metabolismo lipídico
 Efecto masa: prevención y tratamiento del estreñimiento

Efectos protectores

Prevención de infecciones intestinales (diarrea aguda, crónica, por antibióticos o asociada a *Clostridium difficile*)
 Prevención de infecciones sistémicas debido a la traslocación bacteriana (pacientes graves) Reducción de manifestaciones de atopia
 Prevención de infecciones vaginales y de parto prematuro
 Mejora de la esteatosis hepática
 Mejora de la encefalopatía hepática
 Mejora de la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori*

Efectos tróficos

Prevención y control de la enfermedad inflamatoria intestinal
 Reducción del riesgo de cáncer colorrectal

Aunque existen numerosos trabajos en la literatura que evalúan este tema y varios meta-análisis⁹⁻¹⁴,

Nota: Fuster (2007) p.4.

Dosis de los probióticos.

De acuerdo con el DR García y colaboradores (2016), no ha sido posible establecer una dosis fija para los probióticos como consecuencia de la variedad en las cepas e indicaciones. Sin embargo, se encuentran en un rango de 10^6 - 10^{11} UFC / dosis. Es importante destacar, la gran extensión en este rango se basa en la importancia de cantidad viable al intestino delgado y colon. Como ya se mencionó, existe una gran variabilidad en cuanto a cepas probióticas y algunas han demostrado eficacia en menores cantidades. (p.3)

El investigador, Guillén (2016) apoya que la dosis efectiva depende la cepa utilizada, e indica que depende del tipo de cepa. Menciona que los lactobacillus y bifidobacterias tiene la capacidad de sobrevivir la transición hasta los intestinos y destruir las bacterias patógenas presentes. (pp.30)

Este mismo autor menciona, para mantener el tracto digestivo saludable se requiere la utilización de un probiótico con uno a dos millones de UFC. Asimismo, indica que la toma de antibióticos o desequilibrios bacterianos, se consumen probióticos con hasta 10 mil millones de UFC por la pérdida de microorganismos que existe. Finalmente, indica que no se deben tomar cinco cápsulas con cantidades de dos mil millones de UFC, porque se podría ocasionar un desequilibrio entre las cepas. (p.30)

La administración de probióticos en individuos sanos se ha demostrado con el transcurso de los años. Sin embargo, la utilización de probióticos en individuos comprometidos o con un tracto digestivos sano puede ocasionar algunos efectos adversos. (Espín, 2018, párr.32)

El autor, Guillén (2016, p.30) en su artículo “*La ingesta de los alimentos probióticos y benéficos para la salud*” indica que los principales efectos adversos son:

1. Gases.
2. Sensación de inflación.
3. Dolor abdominal.

Evaluación de los probióticos.

En su artículo “*Probióticos: Utilidad Clínica*”, Castro y Rovetto (2006), explican las guías establecidas por la OMS y la FAO, en el 2002, para la evaluación de la calidad de los probióticos, a través de estas normas avalan que los productos prescritos o recomendados por los médicos sean seguros y efectivos, con el fin de garantizar su aplicación en las diferentes patologías. Las cuales son:

Identificación de la cepa: Se debe dar una identificación del fenotipo y genotipo, género y especie, utilizando métodos que incluyan técnicas moleculares aceptadas internacionalmente, por el Código Internacional de Nomenclatura y, además, debe depositarse en una colección de cultivos internacionales. (p.5)

Caracterización biológica: Exponer el efecto positivo de los microorganismos mediante pruebas *in vitro*, las cuales, permitan demostrar las características de adhesión, producción de bacteriocinas, ácido láctico, peróxido de hidrógeno, capacidad para inhibir la adherencia de patógenos, propiedades que resultan importantes para demostrar su efecto probiótico. También, se deben realizar ensayos “*in vitro*” para conocer y caracterizar sus potenciales mecanismos de acción. (p. 6)

Seguridad: Debido a la factibilidad presente en los probióticos, es posible que puedan infectar al consumidor. Según, la evidencia científica, desde descubrimiento hasta la actualidad los datos indican, que los *lactobacilos* y las *bifidobacterias*, ya sea en alimentos o cápsulas son seguros para

el consumo humano. Ahora bien, se debe tener cuidado con la utilización de probióticos en pacientes inmunocomprometidos o con sangrado intestinal. La FAO y OMS, que las cepas probióticas deben incluir una serie de pruebas como patrones como patrones de resistencia a los antibióticos, actividad metabólica, producción de toxinas, actividad hemolítica, infectividad en modelos animales inmunocomprometidos y efectos adversos en el consumidor. (p.6)

Eficacia: Esta propiedad se demuestra mediante estudios clínicos (ciego, randomizados, placebo), si se cumple el efecto deseado de probiótico en el ser humano. (p.6)

Especificaciones: En esta sección se incluye, la etiqueta o el documento del producto donde debe ir identificado el género y especie, concentración del microorganismo, condiciones de almacenamiento y el efecto beneficioso específico. (p.6)

El autor, Fuster (2007) describió cuáles son los principales probióticos utilizados en la salud humana dividiéndolos, entre cepas únicas y la combinación de varias cepas con la finalidad de lograr un efecto incrementado. A continuación, la descripción realizada por el autor: (p.3)

Principales cepas únicas utilizadas en los tratamientos humanos

- *Saccharomyces boulardii*
- *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Lactobacillus plantarum* 299
- *Lactobacillus sporogens*
- *Enterococcus* SF68
- *Bifidobacterium lactis* BB12 (L)
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus casei* (L)
- *Bifidobacterium longum* BB 536 (L)
- *Lactobacillus acidophilus* LA1
- *Escherichia coli* Nissle 1917

Principales Cepas en combinación utilizadas en tratamientos humanos.

- *L. acidophilus* y *L. bulgaricus*
- *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*
- *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*
- *Bifidobacterium longum* BB 536 + *L. acidophilus* NCFB 1748 (L)
- *Bifidobacterium lactis* Bb12 (BB12) y *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Bifidobacterium bifidum* + *Streptococcus thermophilus*
- *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophilus* (L)
- *L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + *S. thermophilus* (L)
- VSL-3: cuatro cepas de lactobacilos —*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *Lactobacillus plantarum*—, tres cepas de bifidobacterias —*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium Breve*— y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*.
- TREVIS: *L. acidophilus*, LA5, *Bifidobacterium lactis* BP12, *Streptococcus thermophilus*, and *L. bulgaricus* Ecologic 641: 4 lactobacillus: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, y dos bifidobacterias: *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium lactis*.

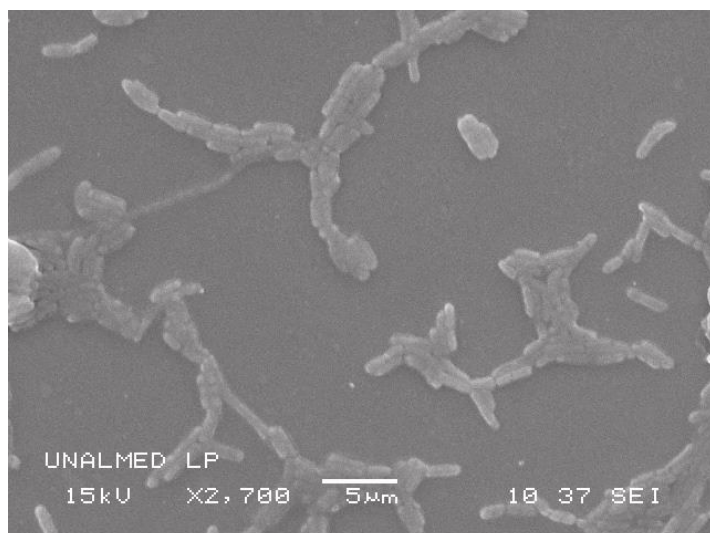
Lactobacillus plantarum

Las bacterias ácido-lácticas (BAL) son un grupo de microorganismos gran-positivos en forma bacilar, producen ácido láctico y otras sustancias. En este grupo de bacterias se incluyen los géneros, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Pediococcus*, quienes pueden ser aisladas de alimentos fermentados, masas ácidas, bebidas, plantas y el tracto respiratorio, intestinal o vaginal. Las anteriores mencionadas, son consideradas bacterias probióticas por su capacidad de equilibrar la flora intestinal. (Zapata *et al*, 2009 párr.3)

Como, los autores, Zapata y colaboradores (2009) indican, *Lactobacillus Plantarum* corresponde a una bacteria proveniente del género *Lactobacillus*, consiste en una de las bacterias más utilizadas en la producción de alimentos fermentados y hasta el día de hoy, se han descrito distintas bacteriocinas producidas por diferentes cepas. (p.2)

El espectro antibacterial de este microorganismo apunta que este microorganismo puede ser utilizada como sustancia antimicrobiana en un amplio espectro, en proceso de preservación de alimentos, por esta razón, no solo en la industria farmacéutica es utilizado. (Zapata, 2009, párr. 6)

Figura 7. *Lactobacillus plantarum*.



Nota: Zapata et al, 2009, pp. 3.

El género de *Lactobacilli* cuenta con 175 especies conocidas, muchas asociadas con alimentos y productos alimenticios, principalmente por contribuyen a la conservación en estos procesos debido a la acidificación, además de contribuir en características como sabor y textura en cada producto que es adicionado. (Melgar, Rivera, Hernández, 2015, párr. 4)

Tabla 4. Especies de *Lactobacillus*, detectadas en las heces, saliva o alimentos.

Especie	Heces	Cavidad Oral	Alimentos
<i>L.acidophilus</i>	+	+	
<i>L.crispatus</i>	+		
<i>L.gasseri</i>	+	+	
<i>L.johsonii</i>	+		+
<i>L.salivarius</i>	+	+	
<i>L.ruminis</i>	+		
<i>L.casei</i>	+	+	
<i>L.paracasei</i>	+	+	+
<i>L.rhamnosus</i>	+	+	+
<i>L.plantarum</i>	+	+	+
<i>L.reuteri</i>	+		+
<i>L.fermentum</i>	+	+	+

<i>L.brevis</i>	+	+	+
<i>L.delbrueckii</i>	+		+
<i>L.sakei</i>	+		+

Nota: Melgar et al, 2015, pp.4

Propiedades de *Lactobacillus plantarum*.

Según, el investigador, Abdelazez et al (2018), *Lactobacillus plantarum* corresponde a una bacteria grampositivo, anaerobia facultativa, no formadora de esporas y catalasa negativa, se distribuye en una amplia variedad de nichos ecológicos y es capaz de crecer en intervalos de temperatura entre 15 y 45 C y tolera pH entre 4 y 9. (pp.1)

L. plantarum fermenta glucosa y otros carbohidratos como la amigdalina, celobiosa, esculina, gluconato y otros, utilizando la ruta metabólica EMP (Embden-Meyerhoff-Parnas), produciendo ácido láctico. Este probiótico ha demostrado diversas respuestas a factores como el estrés, bilis, estrés oxidativo, pH bajos, etanol, sal y detergente. Se ha demostrado que esta bacteria se encuentra presente en la microbiota normal en animales y humanos. Entre sus principales nichos se encuentran los productos lácteos, la carne y material vegetal, cavidad oral, tractos genitales y gastrointestinales. (Melgar, Rivera, Hernández, 2015, párr. 11)

Taxonomía

Otro autor, Orto-Jennsen, nombra inicialmente esta bacteria como *Streptobacterium Plantarum* en el año 19119, posteriormente en el año 1936, Pendernos cambió su nombre por *Lactobacillus plantarum*, describiendo esta especie debido a algunas características bioquímicas y morfológicas. Esta especie normalmente fermenta las hexosas por la vía EMP, dando como resultado ácidos dextro y levo-lácticos. Del mismo modo, las pentosas se fermentan y forman ácido láctico y acético en presencia de fosfocetolasa inducible. (Melgar, Rivera, Hernández, 2015, párr. 9)

Como bien lo menciona Melgar y colaboradores (2015), taxonómicamente el género *Lactobacilli*, pertenece al filo *Firmicutes*, a la clase *Bacilli*, orden *Lactobacillales* y familia *Lactobacillaceae*. Funcionalmente, está incluida entre las BAL, considerada como segura (GRAS) por la FDA y XX, siendo segura su adición en alimentos, medicamentos y cosméticos. (pp. 2)

Estos autores, también, recalcan la división del género *Lactobacillus*, según sus características fermentativas, y por ende la correspondiente ubicación de *L. plantarum*. En el grupo “A”, se localizan homo-fermentativas obligatorias, “B” las hetero-fermentativo facultativo y “C” hetero-fermentativo obligatorio. *L. plantarum* se localiza en el grupo “B”, por tanto, es capaz de producir ácido láctico a partir de la glucosa. (pp.2)

Morfología

Lactobacillus plantarum, es un microorganismo en forma de varilla y con extremos redondeados. Posee una longitud aproximada de 0,9 a 1,2 μm de ancho, por 1,0 a 8,0 μm de largo, su crecimiento puede ser solitario o formando cadenas cortas. En su pared celular tiene alto contenido de peptidoglucanos y carece de membrana celular externa. Su genoma corresponde al más grande en las en todas las bacterias ácido-lácticas y finalmente en su cromosoma circular contiene 3.308.274 pares de bases. (Abdelazez *et al*, 2018, párr. 19)

Aplicaciones

Esta bacteria grampositiva, tiene una gran variedad de aplicaciones en diferentes industrias, entre las que destacan la alimentaria, donde se desarrolla como cultivo inicial y conservante. Recientemente su papel en los probióticos se ha incrementado, como, asimismo, en la fermentación de productos lácteos. Se utiliza en gran proporción en la producción de vinos, productos cárnicos y vegetales fermentados. *L. plantarum* es considerada como segura, es fácil de cultivar y puede suprimir gran cantidad de microorganismos patógenos de los productos alimenticios. (Abdelazez *et al*, 2018, párr.13)

En la Industria Farmacéutica:

Posee gran utilidad en el tratamiento de diarreas, igualmente, ayuda a reducir la concentración de colesterol total y colesterol LDL en la sangre. En pacientes que padecen síndrome de intestino irritable ya que ayuda con la reducción en el dolor y flatulencia. Se han descrito algunos efectos preventivos sobre los síntomas gastrointestinales más leves durante el tratamiento de antibióticos. (Estela, 2005, párr. 2)

También, ciertos estudios han demostrado la estimulación del sistema inmunológico específico en niños expuestos congénitamente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estudios en

ratones muestran que ciertas cepas liofilizadas de la bacteria dan protección contra la infección por virus de influenza H1N1, como consecuencia de la estimulación del interferón tipo I. (Estela, N, 2005, párr. 3)

Producción de Alimentos.

El autor, Abdelazez y colaboradores (2018) mencionan, la utilización de *Lactobacillus Plantarum* en algunos alimentos fermentados, se da normalmente en conjunto con otras bacterias BAL, especialmente, en la industria láctea. Dichos productos son de alta calidad, contiene buenas condiciones en su textura, sabor y contenido químico. Esta bacteria no incrementa la acidificación durante los procesos de fermentación y almacenamiento. (p.4)

Bioconservantes

De acuerdo con lo descrito por Abdelazez *et al* (2018) *L. plantarum*, posee un alto potencial bioconservador debido a dos razones, en primera instancia, ya que, es parte de la flora intestinal en los seres humanos y la segunda es debido a su larga historia en seguridad como cultivo inicial en la fermentación de alimentos. Adicionalmente, produce compuestos antimicrobianos y posee actividad antagonista contra bacterias patógenas y descomponedoras, mediante la producción compuestos antifúngicos que pueden reemplazar conservadores dañinos en los productos. (p. 4)

Asimismo, estos autores indican el potencial de ciertas cepas de *L. plantarum* en producir bacteriocinas, llamadas plantaricinas. Estas sustancias son toxinas proteicas quienes pueden inhibir el crecimiento de otras bacterias, específicamente las plantaricinas, suprimen el crecimiento de por lo menos cinco patógenos de productos alimenticios, entre ellas *E. Coli* y *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*. Contiene también actividad inhibitoria sobre bacterias que ocasionan enfermedades como gastritis, úlceras, caries y candidiasis. (p.5)

Seguridad de las cepas de *L. plantarum*

Como bien lo indican Melgar *et al* (2015), aunque la utilización de probióticos ese conoce como segura en personas sanas, se están realizando más evaluación para concretar este aspecto en poblaciones de riesgo. Hoy en día, no se cuenta con una legislación establecida para evaluar la seguridad de los probióticos, solamente, con las recomendaciones establecidas por la FAO y OMS en salud y seguridad, sumado a los aporte de FDA y ESPGHAN. (p.5)

A través de la historia *L. plantarum*, cuenta con una variedad de productos considerados como seguros en individuos con tracto gastrointestinal sano. No obstante, se cuenta con evidencia pocas infecciones causadas con *Lactobacilos* han sido caracterizadas. En una revisión de aproximadamente, 200 casos se relacionan con *L. plantarum*, 2 bacteriemias, 11 endocarditis y una infección localizada. La mayor preocupación se basa en la endocarditis, ya que, algunas cepas pueden coagular la sangre *in vitro* a través de la agregación de plaquetas humanas. Sin embargo, este rasgo *in vitro* puede no necesariamente reflejar el mismo peligro *in vivo*, debido a la gran cantidad de bacterias ácido-lácticas que comparten esta propiedad. (p. 5)

Con la finalidad de evaluar la seguridad de *L. plantarum* se han realizado diversos estudios *in vitro* para verificar la resistencia de esta BAL contra antibióticos. La resistencia a los antibióticos se puede dar mediante dos mecanismos, ya sea la mutación de un gen endógeno o la adquisición de un gen de resistencia de una fuente exógena. *Lactobacillus plantarum*, mostró susceptibilidad a la familia de antibióticos β -lactámicos, sin embargo, algunas cepas fueron resistentes a la vancomicina. Esta resistencia muestra un reto por resolver ya que la mayoría de las infecciones causadas por patógenos multirresistentes han sido tratados eficazmente con vancomicina. (p.5)

Eficacia de las cepas *Lactobacillus plantarum*.

Para poder ser eficaz un probiótico, este debe llegar de forma intacta a su órgano diana. *L. plantarum* debe poder resistir las diferentes condiciones del tracto gastro intestinal y llegar hasta el intestino grueso, para posterior ejercer su efecto si generar masivos efectos adversos. (p.6)

De manera que, una vez Trasferidas se ingeridas las bacterias tienen como primera barrea de defensa la lisozima y α -amilasa en la cavidad oral que muestra actividad antimicrobiana, consecutivamente la presencia de un pH bajo en el estómago y enzimas proteolíticas como la pepsina. Una vez en el intestino delgado existe aumento del pH a 8.0, además de la secreción de sal biliar y jugos pancreáticos (de Vries et al, 2006, párr. 6).

Algunos autores han investigado la tolerancia de *L. plantarum* a la lisozima. Zago *et al* (2011), examinaron 27 cepas de esta bacteria grampositiva. Encuentran una alta resistencia a lisozima en 15 de las 27 cepas pasaron esta barrera, la mayoría de las cepas tuvieron alta tolerancia a la presencia de ácido clorhídrico, ya fuese, en presencia de pepsina o ausencia de esta, no obstante,

si hubo una disminución significativa cuando el pH disminuye de 5.0 a 2.5 en 90 minutos en presencia de pepsina. (p.2)

El investigador, Zhu y colaboradores (2006) en su análisis se encuentran una alta tasa de muerte por parte de *L. plantarum* en presencia de pepsina al mismo pH, indicaron que este resultado podría deberse a la hidrólisis del peptidoglucano presente en la pared celular. Ya en el intestino, esta BAL demuestra una tasa de supervivencia cercana al 100 % en concentraciones de 0.5 % de sal biliar, durante cuatro horas. Otros estudios indican que la presencia de pancreatina no tuvo mayor efecto sobre las cepas de *L. plantarum*. (p.4)

Tal parece, la microencapsulación consiste en una tecnología que favorecería la supervivencia de los probióticos durante el tracto gastrointestinal, pues, se encuentra orientada a la protección de las bacterias probióticos, además, ofrece un gran potencial para el abastecimiento de células viables. Parece que el éxito de esta medida depende de las matrices de polisacáridos utilizados. Con matrices de algina-quitosano, pectina-alginato y goma jamilla-gellan no mostraron cambios significativos en la tasa de mortalidad. En cuanto a la utilización de goma xantilla-gellan, se encontró un ligero aumento en la supervivencia a un pH de 2.0, igualmente para una matriz a base de alginato recubierta con proteínas de suero de leche mostró una mejor tasa de supervivencia en la simulación gastrointestinal. Una mezcla entre extractos de malta donde la presencia de extractos mejoró la tolerancia gástrica y la población en el intestino delgado. (Melgar, Rivera, Hernández, 2015, párr. 30)

Enfermedades y *Lactobacillus plantarum*.

L. plantarum consiste en un microorganismo flexible y se encuentra ampliamente distribuido en todo el organismo. Como ya se ha mencionado anteriormente esta bacteria forma parte de la microbiota intestinal, lo que lo hace noble para su utilización, además es un cultivo inicial en procesos de fermentación de alimentos muy estable. En conjunto con las *Bifidobacterias*, consisten en los microorganismos más utilizados para el tratamiento de diversas patologías. (Abdelazez *et al*, 2018, párr.4)

***Lactobacillus plantarum* y la Enfermedad Cardiovascular.**

El científico, Castorena, 2014 explica como la enfermedad cardiovascular cuenta con múltiples factores de riesgo, sin embargo, la dislipidemia continúa siendo el principal factor de

riesgo para el desarrollo de estos. Variados estudios epidemiológico y clínicos muestran una fuerte asociación entre altas concentraciones de colesterol total y colesterol LDL con una mayor posibilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Como ya se ha mencionado, la modulación en la microbiota intestinal parece relacionarse con una disminución en el colesterol y por ende disminución en el riesgo cardiovascular. A través de la utilización de probióticos es posible lograr este cambio, especialmente, con la utilización de *L. plantarum*. (p.23)

Mecanismo de acción de *Lactobacillus plantarum* en la Prevención del Riesgo cardiovascular.

Según, Reis *et al* (2016), *L. plantarum* reduce significativamente las concentraciones de colesterol LDL y fibrinógeno mediante diversos mecanismos de acción, mejorando así la prevención cardíaca primaria. Estas bacterias tras su paso por el sistema digestivo se depositan en el intestino grueso, donde son responsables de la fermentación de la fibra dietética. Los productos finales de este proceso son ácidos grasos de cadena corta, principalmente ácidos acéticos, propiónicos y butíricos. Para la realización de dichos propósitos existen variados mecanismos de acción los cuales se detallan a continuación. (p.2)

1) Desconjugación de las sales biliares por acción de la enzima hidrolasa (BSH)

Estos autores indican, la enzima hidrolasa de sales biliares se encuentra presente en las bacterias BAL, y especialmente de acuerdo con estudios *in vivo* e *in vitro* en *L. plantarum*. En una dieta occidental, la cantidad de colesterol ingerida se aproxima entre 300 y 450mg, complementándose con el colesterol endógeno que tiene valores de 800 a 1400mg. Aproximadamente, entre 1000-2000mg de colesterol ingresan a la luz intestinal en donde se encuentran con las sales biliares, quienes son absorbidas por el intestino a través de un proceso de difusión pasiva. Cierta cantidad de sales biliares permanecen en la luz intestinal, en donde al entra en contacto con la BSH proveniente de probióticos o de la propia microbiota intestinal. Al darse esta interacción la BSH ocasiona una hidrólisis del enlace amida (acilamida C-24N) liberando glicina o taurina del núcleo esteroide. Una vez dado este proceso las sales biliares pasan a ser desconjugadas o no conjugada, y estas, poseen menor solubilidad y son absorbidas por los enterocitos para posteriormente ser eliminadas por las heces. (p.3)

Con la excreción de sales biliares, existe una menor disponibilidad de estas en el hígado para la circulación enterohepática, aumentando así la demanda de colesterol para la síntesis de sales

biliares en el hígado. De esta forma el hígado aumenta la expresión del receptor de LDL, aumentando la captación hepática del colesterol LDL en la circulación. De esta forma, se disminuye la cantidad de colesterol presente a causa del consumo de probióticos, específicamente, *L. plantarum*. Además, el paso de sales conjugadas a desconjugadas favorece la colonización y sobrevivencia de los microorganismos. (p.3)

2) Disminución de la absorción de los lípidos intestinales.

Una absorción de lípidos en el intestino delgado permite mantener una homeostasis del colesterol. Por ende, si la cantidad de lípidos absorbidos disminuye, se generan señales que especifican la utilización de lípidos almacenados generando así, una mejora en la concentración de colesterol en sangre. Este proceso se da mediante los siguientes pasos. (p.5)

a) Coprecipitación del colesterol con el desconjugado.

El colesterol necesita ser emulsionado por las sales biliares, sin embargo, una vez que estas han sido desconjugadas son menos eficaces como emulsionantes y forman micelas muy inestables. Las sales biliares en medios con pH ácido se prolongan y posteriormente precipitan, el colesterol intestinal que se encuentra en micelas o en proceso de emulsificación por estas sales, puede coprecipitar y de esta forma no sería absorbido por el huésped. A través de distintas evaluaciones científicas se ha demostrado que *L. plantarum* posee una alta correlación para desconjugar sales biliares y además, ciertas cepas de esta bacteria mostraron mayor eficacia para precipitar el colesterol. (p.5)

Cabe subrayar, que la presencia de sales biliares desconjugadas es esencial para el desarrollo de este mecanismo. Además, debe existir un pH sutilmente ácido, entre cinco y seis para el funcionamiento óptimo de la BSH, las sales biliares precipitan a un pH menor a seis, precipitación del colesterol es codependiente de la precipitación de las sales biliares y si existe un aumento en el pH a 7 el colesterol puede disolverse en el medio. (p.5)

b) Asimilación e incorporación de colesterol en las membranas celulares de los microorganismos.

Parece ser, que la presencia de aminoácidos que comprenden el peptidoglicano de las paredes celulares y los exopolisacáridos secretados por *L. plantarum* se relacionan directamente con la asimilación de colesterol a la superficie celular de este. Una vez que asimilado el colesterol este es

eliminado por las heces con las bacterias. Actualmente se conoce que la capacidad de asimilar el colesterol que se encuentra presente en el medio es específica para cada cepa y esta especificidad podría ser el resultado de las diferencias en la capacidad de producir exopolisacárido, debido a la relación entre la secreción de estos y la cantidad de colesterol asimilado. (p.6)

Asimismo, las bacterias pequeñas prácticamente, no absorben y las muertas asimilan en pequeñas cantidades. Así la disminución de colesterol del medio total se produce como consecuencia de la asimilación por parte de las células en crecimiento y por la adhesión del colesterol a la superficie de las células muertas, por tanto, la capacidad de poder realizar este mecanismo depende del crecimiento de la cepa y es específica para cada cepa. *L.plantarum* Lp91 y Lp21 después de realizar un estudio in vitro fueron las que mayor colesterol asimilaron del medio. La presencia de sales desconjugadas favorece la asimilación de colesterol por parte de la membrana celular, ya que aumenta la permeabilidad, fluidez y la porosidad de las membranas permitiendo una mayor incorporación de colesterol. (p.6)

c) Conversión del colesterol a coprostanol.

En el lumen intestinal y mediante el flujo de colesterol transintestinal, el colesterol dietético y el colesterol endógeno que llegan a esta zona son metabolizados por la microbiota colónica. El resultado de este metabolismo es la reducción del colesterol a coprostanol (5β -cholestan- 3β -ol) y pequeñas cantidades a coprostanona. Estos metabolitos poseen menor solubilidad intestinal con lo cual, será eliminado por las heces, conduciendo a una menor absorción intestinal de colesterol. Es esencial mencionar que, para este proceso, debe existir la enzima reductasa de colesterol presente en las bacterias BAL y que la actividad de esta se ve afectada por la presencia de sales biliares. (p.7)

d) Inhibición de la expresión del transportador de colesterol intestinal en los enterocitos.

En los enterocitos existen unos transportadores llamados Niemann-Pick C1 (NPC1L1) imprescindibles para absorción del colesterol y bilis en la luz intestinal. A través de estudios se ha demostrado la capacidad que tiene el tratamiento con *L. plantarum* para reducir la expresión del transportador NPC1L1 y por ende una reducción en la absorción de esas células. (p.8)

3) Inhibición de la síntesis del colesterol hepático.

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son el resultado de la fermentación bacteriana de carbohidratos no digeribles, los principales AGCC son el acetato, el propionato y butirato, además se produce succinato, formiato, valerato, caproato, isobutirato, 2-metil-butirato e isovalerato. El efecto de estos AGCC principalmente de acetato y propionato es contradictorio, el acetato posee un efecto hipercolesterolemico y el propionato un efecto hipocolesterolémico. Parece ser que durante la inhibición de la HMG-CoA reductasa, los principales implicados son el acetato y el propionato. (p.8)

Una vez absorbido el acetato llega al hígado donde es convertido por la enzima acetil-coA sintetasa en acetil-CoA, este compuesto es usado posteriormente en la síntesis de colesterol por la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa. Mediante este mecanismo el acetato, producto de la síntesis de AGCC, aumenta las concentraciones de colesterol sérico. El propionato por su parte es capaz de inhibir la incorporación de acetato en las moléculas como consecuencia de la inhibición en la actividad de la HMG-CoA reductasa, además, tiene la capacidad de estimular la síntesis hepática de sales biliares, aumentando la actividad de la enzima 7α -hidroxilasa. Se cuenta con evidencia que indica la capacidad que tienen cepas como *L. plantarum* MA2 en la mayor producción de propionato, que por lo tanto estaría relacionado con el efecto hipocolesterolémico. (p.9)

4) Disminución en la señalización inflamatoria.

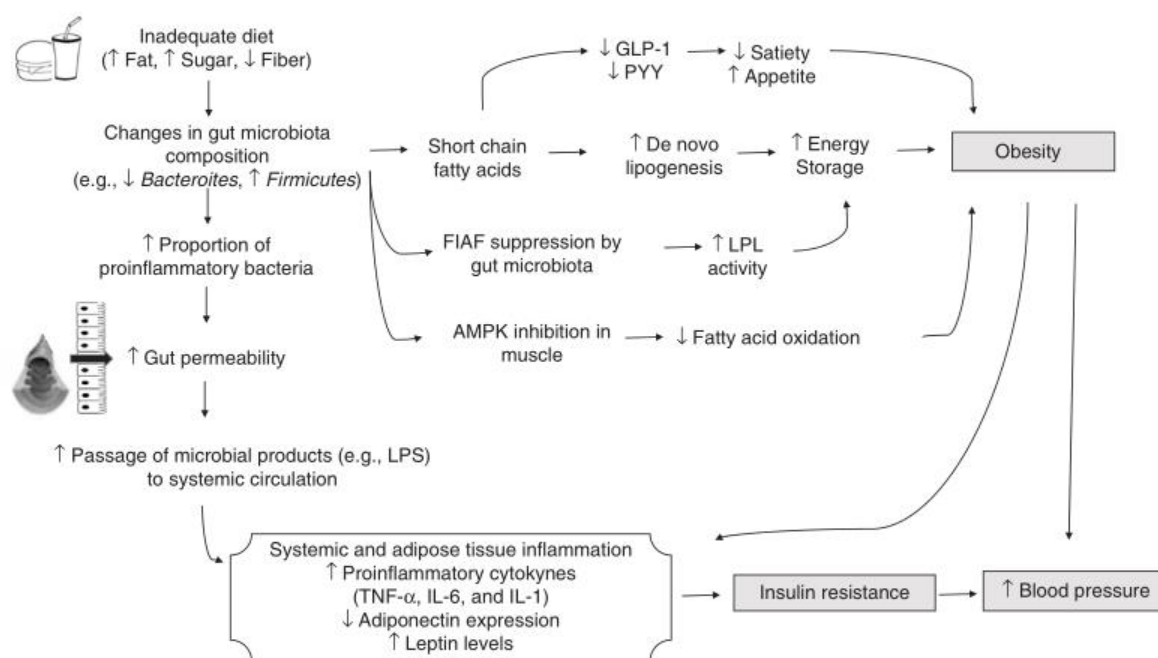
En su artículo “*The role of probióticos on each component of the metabolic síndrome and other cardiovascular risks*” Miglioranza y colaboradores (2015) mencionan que el ácido linoleico producido por ciertas especies como *L. plantarum* actúa como un agonista de PPAR γ , quien regula la adiponectina, contribuye en la disminución de la inflamación, adiposidad y mejora la resistencia a la insulina al bloquear la supresión de los trasportadores de glucosa tipo 4. Además, el suministro de *L. plantarum*, ocasiona una disminución significativa en la IL-6. (p.4)

5) Reducción del peso corporal.

Como bien se ha mencionado en otros capítulos, de esta investigación, se sabe que la microbiota intestinal es capaz de modular la grasa corporal de su huésped. Se ha sugerido un posible mecanismo de acción en el cual bacterias como *L. plantarum*, afectan la cantidad de grasa corporal

mediante un aumento lipólisis y una disminución en el proceso de lipogénesis, mejorando así el perfil lipídico del huésped. Dicha disminución en el proceso de lipogénesis se daría como resultado de una disminución en la expresión de genes relacionados con el proceso de lipogénesis, como las enzimas ácido graso sintasa y acetil CoA carboxilasa, el receptor hepático X alfa (LXR- α) y la proteína uno de unión al elemento regulador de esterol. Aunque, no se conoce con exactitud este mecanismo se cree que es por una interacción entre las bacterias probióticas o sus metabolitos (AGCC y péptidos bioactivos) con el huésped. (Reis *et al*, 2016, párr.57)

Figura 8. Potenciales mecanismos de *Lactobacillus plantarum*.



Nota: Miglioranza *et al* (2015) p.3.

Tabla 5. Probióticos que contienen *Lactobacillus plantarum*.

<p>Primacol Plus</p> <p>Envase con 30 cápsulas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Complemento alimenticio que contiene, <i>L. plantarum</i> y Monacolina K. • Ayuda a mantener los niveles normales de colesterol endógeno y exógeno. • Dosis: 1 cápsula al día.
---	--

	(Lacer, SF, párr.1)
<p>AB-LIFE Caja con 30 cápsulas. En Costa Rica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Formula probiótica de tres cepas de <i>L. plantarum</i>. • Ayuda a reducir el colesterol hasta en un 14 %. Regulación del colesterol endógeno y exógeno. • Dosis: 1 cápsula al día (mayores de 16 años) <p>(Pérez,2010, párr.1)</p>
<p>Prolacsan Envase con 30 comprimidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento Natural a base de <i>L. plantarum</i> y <i>L. reuteri</i>. • Actúa sobre el Biofil de la flora dental o bacteriana restableciendo el equilibrio de las bacterias grampositivas para que desplieguen un efecto positivo. • Dosis: 1 comprimido al día. <p>(Prolacsan, 2016)</p>
<p>Ginocanesflor Caja con 10 óvulo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Compuesto a base de <i>L. plantarum</i>. • Previene las infecciones vaginales, se aplica vía vaginal. • Dosis: Como mantenimiento se usa 1 óvulo, durante seis días consecutivos, luego 1 durante 4 semanas. Como mantenimiento 1-2 cápsulas a la semana. <p>(Giné-Canestén, 2019, párr.1)</p>
<p>Protransitus Caja con 30 cápsulas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Producto a base de <i>L. plantarum</i> 299v, con 10.000 millones de bacterias vivas por cápsulas.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ocasiona un equilibrio entre la flora intestinal y combate síntomas digestivos como dolor, distensión abdominal, pesadez y diarrea. • Dosis: 1-2 cápsulas al día antes del desayuno. <p>(Salvat, 2018, párr. 1)</p>
<p>Aava Labs Probiolac Envase con 60 cápsulas vegetarianas gastrorresistentes de liberación prolongada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La formulación de las cápsulas incluye maltodextrina, inulina, <i>L. plantarum</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>B. Longum</i>, <i>B. bifidum</i>, <i>B. lactis</i>, <i>S. termophilus</i>, <i>L. rhamnosus</i>, <i>B. breve</i>, <i>Lc. lactis</i>, <i>L. salivarius</i>, <i>L. casei</i>, <i>L. reuteri</i>, <i>L. gasseri</i>, <i>L. paracasei</i> y <i>L. bulgaricus</i> • Ocasiona una mejora en la digestión y fortalece el intestino. • Dosis: 1-2 cápsulas al día con agua o alimentos. <p>(Guía de suplementos, 2019, párr.1)</p>
<p>Nutralie Envase con 60 cápsulas vegetarianas, gastrorresistentes de liberación prolongada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Contiene 10 cepas bacterias <i>beneficiosas</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>L. acidophilus</i>, <i>L. lactis</i>, <i>L.salivarum</i>, <i>L. Rhamnosus</i>, <i>Bifidobacterium. Breve</i>, <i>B.Lactis</i>, <i>B.Longum</i>. • El probiótico ayuda con la salud intestinal y restablecer la flora intestinal. • Dosis: 1 cápsula al día (No supear dosis) <p>(Guía de suplementos, 2019, párr.11)</p>

Nota: Elaboración propia (2019).

Estatinas

Las estatinas son un grupo de compuestos bioactivos, encargados de inhibir la HMG-CoA reductasa, en la reducción de colesterol en pacientes con niveles elevados de colesterol o hipercolesterolemia. Estos pacientes tienen mayor posibilidad de desarrollar aterosclerosis quien consecutivamente, resulta en alguna patología o episodio cardiaco. Desde su descubrimiento, estos compuestos son aislados de hongos micromicetos del género *Aspergillus*, *Penicillium* y *Monascus*, no obstante, actualmente se sabe que ciertos hongos macromicetos, además, las producen. (Chegwin *et al*, 2012, párr. 1)

Se clasifican en:

- **Naturales o estatinas tipo I:** generadas a partir de hongos o de procesos fermentativos, Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina y Mevastatina.
- **Sintéticas o tipo II:** Generadas a partir de procesos sintéticos Fluvastatina, Atorvastatina, Cerivastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina. (Nieto *et al*, 2013, párr.4)

Además, de disminuir el colesterol, también, ocasionan reducciones en los niveles de colesterol y triglicéridos en la circulación de la sangre, aumentan el colesterol HD, disminuyen la incidencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica por lo que se consideran como la primera elección en el tratamiento de la dislipidemia, Como bien los menciona Fleitas (2017), “No hay lesión aterosclerótica sin colesterol.” (p.3)

Actividad biológica de las estatinas

En todo el mundo, aproximadamente 25 millones de personas utilizan las estatinas como tratamiento principal en la reducción del colesterol y se estima que cinco años tratados con estatinas han evitado 35 eventos coronarios de por lo menos 1000 pacientes en prevención secundaria y 24 de 1000 en prevención primaria. Igualmente, mediante estudios se ha demostrado la capacidad de las estatinas de afectar positivamente, distintos órganos, ocasionando así los efectos pleiotrópicos quienes son independientes de la reducción de colesterol. (Chegwin *et al*, 2012, párr.3)

Todo medicamento posee una acción principal sobre el organismo, al mismo tiempo, puede tener otras acciones adicionales que coexisten y relacionarse entre sí o ser independientes. Estos

efectos adicionales son llamados, efectos pleiotrópicos, los cuales, pueden ser indeseables o adversos y beneficiosos. Las estatinas estos efectos, ya que, influyen sobre otros factores de riesgo durante el proceso, en corto tiempo y dosis bajas sin ser dependientes de la reducción en el colesterol. 2 buscar. (Fleitas, 2017, párr.19)

Las estatinas inhiben intermediarios como farnesilpírofosfato y el geranylgeranylfosfato de los lípidos claves para la producción de moléculas de señalización intramolecular. Tales intermediarios contienen una relevancia biológica significativa la cual parece estar relacionada con el uso de las estatinas en patologías como las cardiopatías y cardiomiopatías crónicas, en el accidente cerebrovascular en donde media un aumento en las funciones endoteliales a causa del uso de estatinas. (Chegwin *et al*, 2012, párr.3)

Principales efectos pleiotrópicos (Vindas, 2013, párr. 6):

1. Reducción del vasoespasmo.
2. Inducción en la producción de óxido nítrico.
3. Disminución en la producción de endotelina, quien tiene efectos vasoconstrictores.
4. Reduce la actividad de los macrófagos espumosos.
5. Disminuye la proliferación de músculo liso en la pared del vaso.
6. Reduce la síntesis de moléculas de adhesión y agregación plaquetaria.
7. Favorece la fibrinólisis.

Efectos de las estatinas

Chegwin y compañía (2012), en su artículo “*Las estatinas: Actividad biológica y producción biotecnológica*”, mencionan los principales efectos de las estatinas, se indican a continuación:

Efecto hipocolesterémico

Las estatinas disminuyen considerablemente, los niveles de colesterol LDL en humanos y también en animales, sin mayores efectos adversos. A estos agentes reductores se les considera efectivos y seguros, logrando una disminución del colesterol entre un 15 a 40 % y en combinación con otros fármacos como los secuestradores de ácidos biliares, se pueden alcanzar concentraciones de hasta un 50 %. (p.3)

Figura 9. Reducción en los niveles de colesterol y triglicéridos por las estatinas.

	Reducción LDL (%)	Aumento HDL (%)	Reducción TG (%)	Hidrofilia	Metabolización	Metabolitos Activos
Atorvastatina	26-60	5-13	17-53	No	CYP 3A4	Si
Fluvastatina	22-36	3-11	12-25	No	CYP 2C9	No
Lovastatina	21-42	2-10	6-27	No	CYP 3A4	Si
Pravastatina	22-34	2-12	15-24	Si	Conjugación	No
Rosuvastatina	45-63	8-14	10-35	Si	CYP 2C9 CYP 2C19	No
Simvastatina	26-47	8-16	12-34	No	CYP 3A4	Si

Nota: Vindas (2013) p.5

Actividad antiinflamatoria

La proteína C-reactiva se considera un importante marcador de la inflamación y ejerce su efecto independientemente de los niveles del colesterol. En estudios “*in vivo*” se ha demostrado la capacidad de las estatinas en la reducción de interleucinas proinflamatorias como lo son la IL-6 y la IL-1 β , IL-8, IP-10 y MCP-1, para el TF- α no hubo reducciones significativas. Se obtiene también, se consigue, resultados en los niveles del regulador CD40 y durante observaciones recientes las estatinas reducen el número de células inflamatorias en las placas de ateroma. (p.4)

Efecto Inmunomodulador

Diversas enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, lupus eritematosos sistémico, psoriasis y diabetes mellitus tipo uno, en las cuales, se encuentran mediadas por los linfocitos Th1. Investigaciones “*in vivo*” muestran el impacto terapéutico que tiene las estatinas sobre estas enfermedades y como afectan pasos de la cascada patogénica, la activación de las células T, entrada de leucocitos en el SNC y la supresión de varios mediadores en la inflamación. (p.5)

Actividad Antioxidante

Parece ser que el efecto antioxidante de las estatinas depende principalmente de cada fármaco. En el caso de la fluvastatina disminuye la susceptibilidad de LDL a la oxidación y previene el aumento

en la producción del superóxido, un radical responsable en la alteración de la relajación endotelial en pacientes hipercolesterolémicos. En cuanto a los otros fármacos se sabe q estos ejercen acciones importantes en la aterosclerosis, actuando como antioxidantes en la prevención de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad en condiciones de estrés oxidativo. (p.6)

Efectos extra lipídicos cardiovasculares de las estatinas.

Prevención primaria cardiovascular

Según, este autor, Fleitas (2017), las estatinas afectan de diversas formas en la prevención primaria, provocando tanto una reducción en el colesterol, así como una regulación de factores o vías importantes en las diferentes patologías de la enfermedad cardiovascular. (p.6)

- **Enfermedad coronaria**

Para esta enfermedad se cuenta con gran cantidad de evidencia científica que avalan la utilización de estatinas, de hecho, es la patología para la cual se cuenta con mayor evidencia. En todas las fases de la enfermedad coronaria ya sea aguda o crónica, se cuenta con la utilización de estatinas. El uso de estatinas provoca una disminución del colesterol-LDL, mejora la función endotelial, regula la sintasa del óxido nítrico, estabiliza las placas ateroscleróticas, disminuye la inflamación sistémica. Además, existe un incremento en la perfusión microvascular y disminuye las moléculas de adhesión. (p.6)

- **Insuficiencia cardíaca**

Las estatinas parecen ser eficaces en la prevención de la insuficiencia cardiaca desde fases previas. A través de distintos mecanismos las estatinas actúan sobre los factores normales del desarrollo de la enfermedad, con base en que limitan la hipertrofia cardíaca vía Rho y Ras, inhiben la activación de las metaloproteasas y la inducción de hipertrofia por angiotensina II (A-II), tiene efectos antifibróticos y antiapoptóticos e inducen la movilización de células progenitoras. Como resultados de los anteriores mecanismos se promueve la angiogénesis y un aumento en la disponibilidad de óxido nítrico. (p.6)

- **Enfermedad cerebrovascular**

El tratamiento con estatinas ocasiona una reducción en la intensidad en el riesgo de ictus isquémicos, lo que podría ser a causa de un aumento en la circulación colateral o un efecto

neuroprotectos directo, aunque no se conoce con exactitud si es debido a estos dos factores. También, se ha demostrado mediante ensayos clínicos que los tratamientos con estatinas previos a un evento cerebrovascular disminuyen la gravedad de estos y ocasionan un mejor pronóstico. (p.6)

- **Arteriopatía periférica**

Las estatinas mejoran la función endotelial periférica y ocasionando efectos positivos sobre la respuesta dilatadora mediada por el flujo y la oclusión venosa. Asimismo, al regular la producción de moléculas de adhesión, ocasiona una disminución en la carga aterosclerótica en las arterias e incluso, parece tener un efecto primordialmente, beneficioso sobre aquellos pacientes con aneurisma abdominal debido a que evita el remodelado negativo en la pared arterial. (p.7)

- **Hipertensión Arterial**

Estos agentes reductores ocasionan una reducción en la presión arterial, mediante principalmente una disminución en la expresión de los receptores tipo uno de la Angiotensina II, potentes vasopresores mediante la producción de aldosterona y finalmente porque ocasionan un aumento en la actividad del sistema parasimpático demostrado a través de ensayos “*in vitro*”. (p.7)

- **Fibrilación auricular**

Los mecanismos exactos por los cuales las estatinas ejercen su efecto sobre esta patología aún no se encuentran completamente distinguidos, sin embargo se han establecido que los efectos antiateroscleróticos, antiinflamatorios y antioxidantes, así como la regulación en la función endotelial, activación neurohormonal y su actividad sobre la permeabilidad de las membranas y los canales iónicos, pueden ser los mecanismos causantes de una mejora en la fibrilación auricular en pacientes con esta enfermedad y en tratamiento con estatinas. (p.7)

- **Trombosis Venosa**

La regulación en la síntesis del óxido nítrico endotelial (eNOS), quien es un antiagregante plaquetario y la inhibición en la expresión del receptor trombina PAR-1 (activado por proteasas tipo 1) en las plaquetas, están implicados en la reducción causada por las estatinas en las tromboembolias venosas. (p.7)

Figura 10. Estudios importantes realizados en pacientes con tratamiento de estatinas y en prevención primaria y secundaria.

	PREVENCIÓN PRIMARIA					PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA*		
	<u>WOSCOPS</u> ₍₇₎ n=6595	<u>AFCAPS/</u> <u>TEXCAP</u> ₍₈₎ n=6605	<u>ASCOT</u> ₍₉₎ n=10305	<u>CARDS</u> ₍₁₀₎ n=2838	<u>JUPITER</u> ₍₁₁₎ n = 17802	<u>ALL HAT</u> ₍₁₄₎ n=10355	<u>PROSPER</u> ₍₉₎ n=5804	<u>HPS</u> ₍₉₎ n=20536
Fármaco	Pravastatina 40 mg/día	Lovastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Rosuvastatina 20 mg	Pravastatina 40 mg/día	Pravastatina 40 mg/día	Simvastatina 40 mg
Seguimiento (años)	4,9	5,2	3,3	3,9	1,9	4,8	3,2	5
C-LDL basal (mg/dL)	192	150	131	118	108	146	153	136
Reducción (%):								
C-LDL	26	25	35	40	50	28	34	29
IAM fatal y no fatal	31	40	36	35	54	9 (NS)	19	27
Revascularización	37	33	NC	31 (NS)	46	NC	18 (NS)	24
Mortalidad cardiovascular	32	NC	10 (NS)	34 (NS)	NC	1 (NS)	15 (NS)	17
Mortalidad total	22 (p=0,052)	NC	13 (NS)	27 (p=0,059)	20	1 (NS)	3 (NS)	13

Nota: Mostaza *et al* (2011) p.3

Estatinas y otras patologías

- **Estatinas y cáncer.**

Investigaciones sobre esta relación estatinas-supresión tumoral, muestra una reducción en la incidencia de aparición y por consiguiente muerte, en aquellos pacientes que utilizan estatinas. El Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS) indicó la disminución en la incidencia de nuevos melanomas al evaluar la eficacia de la lovastatinas en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Distintos estudios han manifestado una disminución de cáncer entre 20-25 % tumores colo-rectales, de mamas, próstata, pulmones y páncreas. Las estatinas generan pro-apoptosis, inhibición en el crecimiento y respuesta en la diferenciación de las células neoplásicas, caracterizándose como mecanismos claves para la supresión tumoral. (Chegwin, 2012, párr.16)

Otra causa interesante, relacionada con la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, es la penicilación de las proteínas G, quien es mediadora del crecimiento y la diferenciación celular. Es así como las estatinas ocasionan un efecto mediador entre el crecimiento tumoral y las estatinas. (Fleitas, 2017, párr. 42)

- **Reumatología y estatinas**

Actualmente se cuenta con evidencia donde se establece los beneficios sobre el metabolismo óseo. La actividad de las estatinas sobre el crecimiento óseo es demostrada en el año 1999, a partir de este momento se han realizado estudios en humanos principalmente sobre el riesgo de padecer fracturas. Estos fármacos aumentan la expresión de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2), quien es un importante estimulador en la diferenciación osteoblástica y su actividad promueve la mineralización ósea, existe evidencia clínica que indica un aumento en la densidad mineral ósea. (Fernández *et al*, 2008, párr.18)

- **Proteinuria y estatinas**

La imagen de las estatinas ha sido aplacada debido a alguno reportes donde se indica la mitotoxicidad y proteinuria. Esta observación surgió a partir de la utilización de rosuvastatina en donde se dio un aumento en la incidencia de esta patología. No obstante, la proteinuria asociada a la rosuvastatina es transitoria y reversible, y más importante aún, no afecta la función renal después de un tratamiento prolongado. (Chegwin, 2012, párr.18)

- **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y estatinas.**

La sepsis se da cuando el sistema inmune se activa a causa de una infección localizada a nivel sistémico, provocando daños en tejidos y generando disfunción orgánica. A través de la investigación en animales se sabe que la utilización de estatinas antes de una sepsis inducida causa una reducción en la morbilidad y mejora la supervivencia. (Chegwin, 2012, párr.18)

Las estatinas poseen diversas propiedades que protegen el endotelio vascular, disminuyen el daño inflamatorio e interfieren en la modulación de la respuesta inmunitaria. Su acción antiinflamatoria, anticoagulante, profibrinolítica, las convierte en compuestos de interés para la prevención y tratamiento de la sepsis, escenario de extremo peligro en la que han fracasado otros enfoques terapéuticos. (Fleitas, 2017, párr. 41)

- **Estatinas y Alzheimer**

Existe una relación entre el β -amiloide y los niveles de colesterol, factor que se encuentra relacionado con la patofisiología del Alzheimer y otros tipos de demencia. Las estatinas ejercen un efecto protector sobre el desarrollo de estas patologías. Se encontró evidencia que los pacientes consumidores de estatinas tienen una menor prevalencia de padecer Alzheimer, aproximadamente de un 60% menos que aquellos otros pacientes que consumen otros fármacos. (Sheparson, Shankar, Shelkoe, 2011, párr.2)

- **Estatinas en pacientes quirúrgicos**

Como bien lo indica Chegwin *et al* (2012), las estatinas ejercen cuatro efectos importantes sobre los cuales se basa su interés en pacientes quirúrgicos, efecto vasomotor, efecto coagulante, modulación de la respuesta inflamatoria y estabilización de la placa aterosclerótica. En relación con el primer efecto, estos fármacos prolongan la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), quien produce vasodilatación. Igualmente, decrecen la agregación plaquetaria de forma independiente de los niveles de colesterol-LDL, incrementan el activador tisular del plasminógeno (tPA), e inhiben el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1, de tal forma la fibrinólisis se ve favorecida. (p.8)

Por esta razón, los autores consideran las estatinas seguras y bien toleradas para ser utilizadas en cirugía, además de reducir el colesterol. El avance de la investigación muestra sus beneficios en pacientes perioperatorios, pero se recomienda su uso antes de la cirugía. (p.8)

- **Tratamiento contra el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)**

Según, Fernández *et al*, (2008) estatinas son capaces de ejercer efectos antirretrovirales, impidiendo la replicación del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) en la célula. Lo más importante del avance en la investigación es el tiempo en el cual las estatinas logran este efecto, el cual se aproxima a un mes, en donde se da una disminución de la carga viral del VIH en pacientes portadores del VIH. Este descubrimiento desde un punto de vista clínico crea una nueva ruta para el establecimiento de nuevas terapias más económicas, sencillas y menos tóxicas. (p.6)

Dosis de estatinas

Figura 11. Dosificación de las estatinas.

	Dosis Usual	Ajuste en Insuficiencia Renal
Atorvastatina	10 - 80mg por día	No es necesario
Fluvastatina	20 – 80 mg por día	No es necesario
Lovastatina	20 – 80 mg por día	Disminuir la dosis inicial a 10 mg por día en casos con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min
Pravastatina	10 –40 mg por día	Disminuir la dosis inicial a 5 mg por día en casos con aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min
Rosuvastatina	10-40 mg por día	No es necesario
Simvastatina	10 – 80 mg por día	Disminuir la dosis inicial a 5 mg por día en casos con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min

Nota: Vindas (2013) p.5

Si bien las estatinas se consideran fármacos seguros en comparación con los demás hipolipemiantes, sus reacciones negativas siguen siendo preocupantes. El principal efecto adverso consiste en las mialgias, que se relacionan con la miositis posterior una rabdomiólisis que conduce a la insuficiencia renal, cabe aclarar que no ocurre el 100 % de los casos. En la figura anterior, se contrastan las dosis usuales de las estatinas y la modificación correspondiente en caso de que el paciente desarrolle insuficiencia renal. (Vindas, 2013, párr.6)

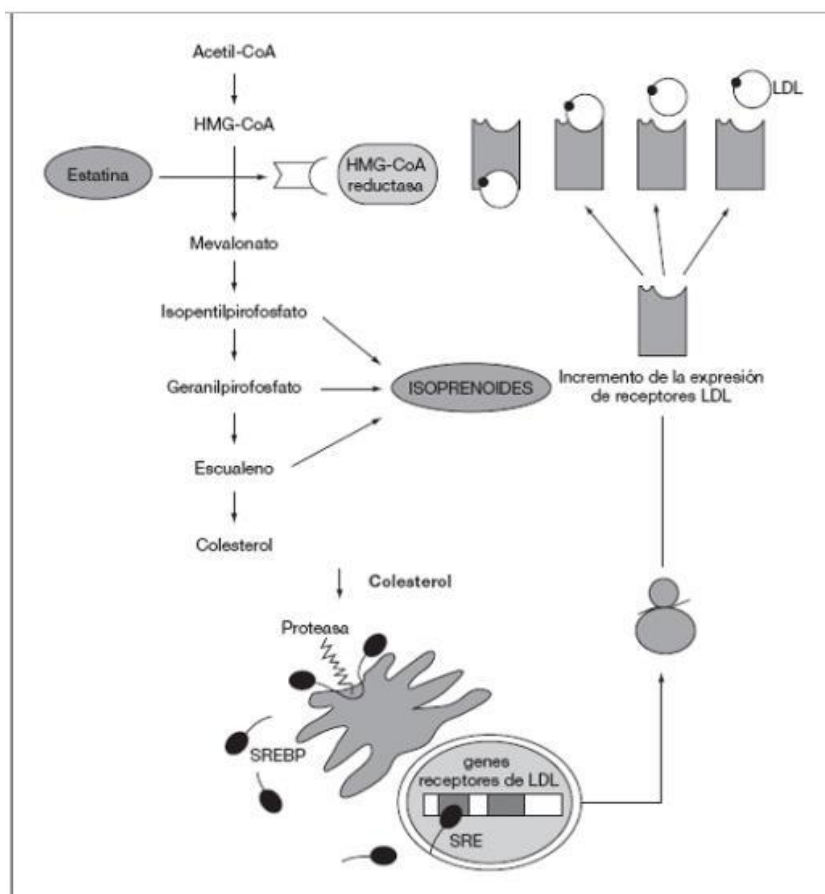
Mecanismo de acción

Inhibición de la HMG-CoA reductasa

Las estatinas disminuyen la síntesis endógena de colesterol a través de un bloqueo competitivo con esta enzima limitante en la biosíntesis. Ocupan una porción del receptor de manera que bloquean la unión del sustrato a la zona de actividad enzimática. La pérdida de colesterol activa una proteasa que corta proteínas de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP) desde el retículo endoplasmático. Los esteroides son trasladados hasta el núcleo donde aumentan la expresión

de genes receptores de LDL, resultando así, un proceso de endocitosis mediado por la actividad de los receptores LDL que disminuyen los niveles de colesterol en sangre. Beneficios adicionales en la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa resultan en disminución intracelulares de isoprenoides y de las subfracciones de LDL. La disminución en las subfracciones da como resultado un perfil menos aterogénico al disminuir el porcentaje de partículas de LDL pequeñas y densas. (Gonzales, Alvares. 2011, párr.20)

Figura 12. Mecanismo de acción de las estatinas.



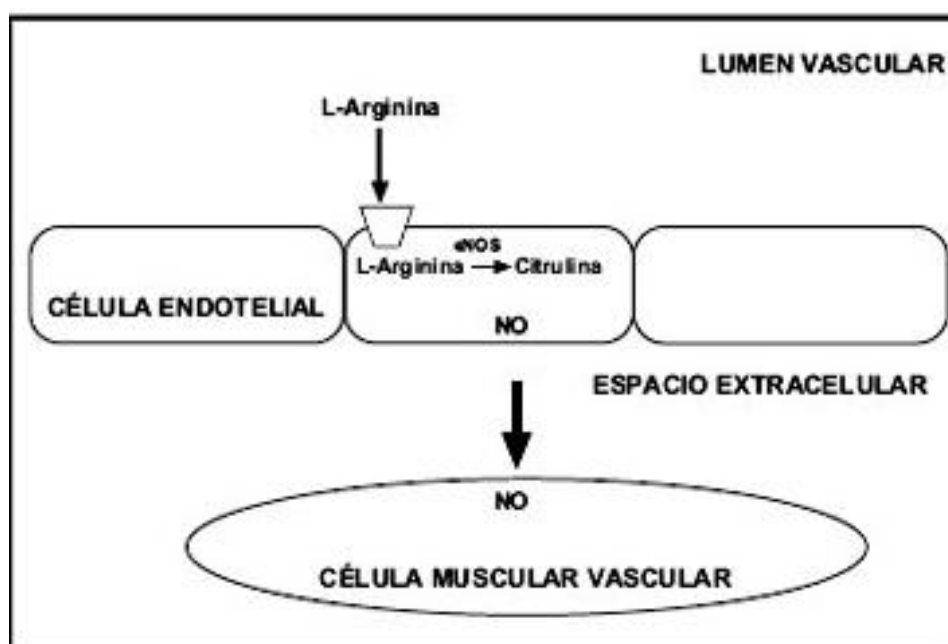
Nota: Gonzáles, Álvarez (2011) p.3.

De acuerdo con, Mennickent (2011), existen otros dos mecanismos por los cuales las estatinas ejercen sus principales efectos, son la restauración de la función endotelial y la disminución en el estrés oxidativo. (p.2)

El endotelio vascular protagoniza un papel transcendental en la contracción de la pared vascular y composición celular ya que posee funciones autocrinas y paracrinas. A causa del

hipercolesterolemia existe un daño en la capacidad de respuesta del endotelio vascular, y este deterioro endotelial es una de las primeras manifestaciones de la aterosclerosis. Una característica de valor en la disfunción es la alteración en la síntesis de óxido nítrico, potente vasodilatador que inhibe el proceso aterogénico. Además, la inactivación del óxido nítrico por el anión superóxido conduce a una vasoconstricción y posterior hipertensión. Las estatinas restauran la función endotelial mediante la disminución de colesterol y aumento en la síntesis del óxido nítrico, estimulando y regulando la acción de la NO sintasa endotelial. (p.3)

Figura 13. Acción de las estatinas sobre la función endotelial.



Nota: Mennickent *et al* (2008) p.3.

El estrés oxidativo se produce cuando la cantidad de especies reactiva del oxígeno (EROs) superan la capacidad antioxidante enzimática y la nanoenzimática. Los ácidos grasos polinsaturados (PUFAS) son especies susceptibles a la oxidación por los (EROs), este proceso genera transformaciones del LDL normal a un LDL oxidado o modificado (oxLDL). Estos oxLDL no se unen a sus receptores normales, más bien se unen a *scavenger* presentes en monocitos/macrófagos, endotelio y células vasculares del músculo liso, esta unión da por resultado la formación y acumulación intracelular de células de espuma, característica inicial de aterosclerosis temprana. Las estatinas modulan el estrés oxidativo reduciendo las especies reactivas

por NADPH oxidasa, inhiben los efectos prooxidantes de la angiotensina II y endotelina-1 y restauran la función endotelial con el NO. (p.3)

Efectos secundarios

Estatinas como la, lovastatina, simvastatina y atorvastatina se metabolizan a nivel hepático específicamente por el citocromo P450 3A4, este sitio es utilizado por muchos otros fármacos, por ende, es ahí donde suelen suceder la mayoría de las interacciones farmacológicas. Es común que los efectos adversos se presenten en personas de edad avanzada con insuficiencia renal o hepática, hipotiroidismo y en aquellos pacientes polimedicados. (Mostaza *et al*, 2011, párr.26)

El autor, Fleitas (2017), menciona que los efectos adversos de fármacos como las estatinas ocurre como consecuencia de la alteración mitocondrial. Entre los efectos indeseables se presentan los trastornos gastrointestinales, los calambres y dolores musculares a causa de un incremento en la actividad de la creatin-fosfoquinasa. lo que posteriormente, puede resultar en rbdomiólisis por la interacción con otros fármacos. Existe también, un aumento en las transaminasas hepáticas y daño renal a causa de la mioglobina que puede conducir a la muerte. (p.9)

Según, Galán *et al* (2004), cuando un paciente presenta síntomas musculares es de vital importancia la realización de una prueba sobre los niveles de la creatinquinasa, si los exhiben un nivel por encima de 10 veces el límite superior es necesaria la suspensión del tratamiento. No obstante, si existe síntomas musculares entre ellos, dolor o debilidad muscular y los valores de la creatinquinasa son normales o están elevados moderadamente (entre tres veces y 10 veces el límite superior de la normalidad) es preciso descartar otras causas como puede ser el ejercicio intenso o el hipotiroidismo. En caso de incremento de estos valores y condiciones con riesgo elevado de miopatía además la persistencia de los síntomas musculares puede optarse por reducir la dosis de la estatina o suspenderla según cada caso. (p.9)

En el 2013 Vindas señala otros posibles efectos adversos para las estatinas como la proteinuria benigna, el deterioro cognitivo, aumento en la incidencia de cáncer, aunque todavía no se ha podido establecer el mecanismo por el cual las estatinas ejercerían dicho efecto. Un artículo publicado en la revista *New England Journal of Medicine* (NEJM) en el año 2010 estudia el hecho de la posible inducción de Diabetes Mellitus (DM) asociado al uso de Estatinas. La investigación manifestó que la información disponible hasta el día de hoy sobre las estatinas sigue siendo seguras y varios de

los pacientes que toman estatinas, probablemente desarrollarían DM de cualquier forma debido a que presentaban varios factores de riesgo, es posible que las estatinas aceleren la aparición de la enfermedad, pero aún de esa forma los beneficios del medicamento siguen superando en gran medida este posible riesgo. (p.5)

Eficacia de estatinas

Según, Galán, Taix y Carrascosa (2004), para valorar la eficacia de las estatinas en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, se debe tomar en cuenta las condiciones basales, es decir sexo, edad, dosis, tipo de estatina y duración de tratamiento. También, se debe tomar en cuenta la reducción ocasionada en los niveles de colesterol-LDL y el beneficio por el tratamiento que tiene como objetivo principal una reducción en la enfermedad cardiovascular. (pp. 2, 3)

De acuerdo con Mostaza *et al* (2011) la magnitud en la reducción del colesterol LDL depende en gran medida del tipo de estatina y de la dosis empleada, por consiguiente, la eficacia hipolipemiente es dosis-dependiente. Generalmente al duplicar las dosis, las reducciones adicionales en el colesterol LDL varían entre 6 % y 7 en relación con el valor basal de este. Factores ambientales y genéticos, contribuyen parcialmente, a la eficacia de la respuesta. Las estatinas más potentes a las dosis mayores consiguen reducciones del colesterol-LDL de entre el 50 % y el 55 %. (p.8)

Del mismo modo, estos autores mencionan que existe una reducción moderada en la concentración de triglicéridos y elevan de forma en pequeñas cantidades el colesterol HDL. La reducción media de los triglicéridos se encuentra entre un 5 %-30 %, mientras que, el aumento en las concentraciones de HDL varían del 5 % al 10 %. Los cambios de ambos parámetros se relacionan con la concentración basal de triglicéridos, a mayor concentración, mayor será su reducción y mayor el ascenso del colesterol-HDL tomando en cuenta el tipo de estatina y la dosis empleada. (p.8)

Figura 14. Evaluación de la eficacia de las estatinas.

Estudio	cLDL control (mg/dl)	cLDL intervención (mg/dl)	RR cLDL (%)
ALLHAT-LLT	121,2	104,0	14,2
ASCOT-LLA	126,3	89,6	29,1
HPS	131,3	104,5	20,4
CARE	139,0	100,0	28,1
LIPS	145,4	109,0	25,0
PROSPER	146,7	107,0	27,1
LIPID	150,0	112,5	25,0
AFCAPS	156,0	115,0	26,3
4S	188,0	122,0	35,1
WOSCOPS	192,0	142,1	26,0

Nota: Galán *et al* (2004) p.3.

El científico, Toro, (2016) estima que, a partir de la introducción de las estatinas en los años 80, las han tenido gran trascendencia en su utilización., por ser efectivas en la reducción del riesgo cardiovascular primario y secundario. Conforme se han publicado los diversos estudios el manejo de las estatinas ha cambiado y el uso de dosis altas para reducir la incidencia de la enfermedad cardiovascular ha sido mayor. De acuerdo con, las guías de manejo de lípidos AHA/ACC la dosis y la estatina suponen una reducción de C-LDL que ha sido estimada a partir de estimaciones poblacionales, tomados de estudios de estudios clínicos emblemáticos. (pp.1-2)

Figura 15. Clasificación de la terapia con estatina de baja, moderada o alta intensidad en la reducción anticipada de C-LDL de acuerdo con las guías ACC/AHA 2013.

Reducción C-LDL	Intensidad Baja <30%	Intensidad Moderada 30 - < 50%	Intensidad Alta > 50%
	Simvastatina 10 mg	Atorvastatina 10-20 mg	Atorvastatina 40-80 mg
	Pravastatina 10-20 mg	Rosuvastatina 5-10 mg	Rosuvastatina 20-40 mg
	Lovastatina 20 mg	Simvastatina 20-40 mg	
	Fluvastatina 20-40 mg	Lovastatina 40 m	
	Pitavastatina 1 mg	Pitavastatina 2-4 mg	
		Pravastatina 40-80 mg	

Nota: Toro (2016) p.3.

Sin embargo, este autor describe, que en realidad la estimación entre dosis y tipo de estatina es una decisión que se debe tomar con base a características individuales de cada paciente, las características propias de este tomando en cuenta su variabilidad biológica a corto y largo plazo. (p.2)

En pacientes que tengan alto riesgo no existe evidencia que sustente el manejo en el tratamiento con estatinas, que indique cuál es la meta farmacológica que se debe alcanzar (*treat to target*, en inglés). Por esta razón se recomienda la utilización de una dosis fija con estatinas de alta intensidad, con la finalidad de reducir > 40 % el C-LDL y conocer la eficacia del tratamiento solamente sería necesaria la medición de este parámetro. (Toro, 2016, párr.14)

Seguridad de estatinas

Como bien lo menciona Galán, Taix y Carrascosa (2004), las estatinas son fármacos utilizados a largo plazo, sin embargo, poseen dos reacciones adversas infrecuentes pero significativas que ocasionan que ponen en duda que tan segura es su utilización en realidad. (p.8)

- **Miotoxicidad**

Las principales manifestaciones de la toxicidad muscular a causa de las estatinas consisten en dolores musculares y constituyen el principal motivo de consulta médica e implica un retraso potencial de no diagnosticarse correctamente. Las estatinas ocasionan dolor y debilidad muscular sin elevación de la creatinquinasa, lo que se define como mialgias. En la miositis permanecen las molestias musculares, pero se presente un aumento 10 veces por encima de los valores normales de la creatinquinasa. La rabdomiólisis es una enfermedad letal y potencialmente peligrosa con dolores musculares, elevación muy pronunciada de la creatinquinasa, acompañada de mioglobinemia y mioglobinuria (orina naranja), con una afectación orgánica mayor normalmente insuficiencia renal. (p.8)

La utilización de altas dosis combinado con otros fármacos que se metabolizan en el citocromo P450 propician la toxicidad muscular, además la presencia de enfermedades crónicas genera un mayor riesgo. La asociación entre fibratos y estatinas aumentan el peligro de miositis, aunque, se pensaría que sus efectos se verían potencialmente aumentados no es el caso. (p.8)

• Hepatotoxicidad

La elevación de las transaminasas en pacientes que toman estatinas sucede entre un 0.5 % a 2 % de veces y se encuentra directamente relacionado con la dosis empleada. Un fenómeno de hipertransaminemia suele ser reversible, normalmente, se soluciona con la suspensión del fármaco. La progresión en este cuadro toxico hacia una insuficiencia hepática suele ser muy raro, debido al rápido ajuste que se da con la suspensión del fármaco. (Crespo, Torres, 2015, párr.27).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente apartado se darán a conocer los conceptos sobre la metodología utilizada para esclarecer como se llevó a cabo la investigación. Asimismo, se indica que tipo de información se considera útil, de qué forma se realizó la recolección de datos para el desarrollo de la presente investigación.

Diseño de la investigación

Esta investigación posee un diseño descriptivo y trasversal, como bien Hernández *et al*, (2014) hace referencia sobre el tipo de diseño trasversal, como un método de investigación en el cual se describe y analizan variables para relacionar su incidencia en un momento específico. En otras palabras, la información recaudada solo corresponderá a aquella que cumpla con el tiempo de investigación planteado para esta investigación. Una vez recolectada la información se clasificará y analizará de acuerdo con los objetivos aquí planteados.

Por otra parte, Sierra (2012) define al diseño descriptivo de la siguiente forma: “Destacan las características o rasgos de la situación, fenómeno u objeto de estudio y su función principal es la capacidad para seleccionar las características fundamentales del objeto de estudio” (p.8).

Lo anterior citado, por este autor quiere decir que el método cualitativo realiza una extenuante indagación son las principales características del objeto de interés, de manera que amplía el conocimiento sobre este tema, permitiendo así esclarecer cualquier duda pertinente al caso. Como bien su nombre lo dice este método, realiza una descripción sobre situaciones, costumbres, objetos o personas, con la finalidad de extraer todo el conocimiento posible.

Enfoque de la investigación

La presente investigación posee un enfoque cualitativo, en el cual según Hernández (2014), se da una recolección de datos, posteriormente estos datos son analizados con la finalidad de responder las preguntas planteadas al inicio de la investigación o bien sea, revelar nuevas interrogantes en el proceso de investigación. (p.7)

Esta investigación, corresponde a una revisión bibliográfica y como tal posee un enfoque cualitativo que pretende analizar datos existentes relacionados con las interrogantes planteadas para

esta investigación, que permitan responder y aclarar las dudas que se originan propósito a toda la exploración.

Con base, en lo mencionado, se debe tener en claro el ámbito por investigar para así a partir de bases firmes indagar lo suficiente y desarrollar el tema de interés. Esta investigación tiene como objetivo principal conocer y analizar toda la información correspondiente al *Lactobacillus plantarum* y sus beneficios en relación a la prevención cardiovascular, para posteriormente ser comparada con las estatinas.

Criterios de inclusión y exclusión

Para el correcto desarrollo de esta investigación se utilizan artículos, revistas, investigación que brindan información confiable sobre los dos parámetros de interés. Cabe mencionar que se incluyen artículos o cualquiera de las fuentes mencionadas anteriormente, en inglés, español o francés sobre el mecanismo de acción, eficacia y seguridad de *Lactobacillus plantarum* y Estatinas en la disminución del riesgo cardiovascular, publicados a partir del 2014 al 2018. Es importante, mencionar que durante el desarrollo de esta investigación se tomaron en cuenta fuentes de información publicadas en años anteriores que contuvieran información de carácter trascendental para una mejor comprensión de las preguntas aquí planteadas. Además, se utilizan bases de datos electrónicos como: EBSCO, BISSAS, PUBMED, Scielo, Google Académico, Elsevier, Biblioteca electrónica de la Universidad Internacional de las Américas, revistas electrónicas como la Revista Española de Cardiología y la Sociedad Española de Cardiología.

En cuanto a los criterios de exclusión no se hizo distinción en la disminución de *Lactobacillus plantarum* por cepa, ni las dosis específicas, ya que, está se encuentra establecida de forma general. No se realiza ningún tipo de distinción en la población estudiada por sexo, edad o etnia, con base a la finalidad planteada por esta investigación, que incluye una afectación general de las enfermedades cardiovasculares. Para el desarrollo del último objetivo no se realiza ninguna distinción de acuerdo con cada estatina, sino más bien se da una comparación general.

Categorías de análisis

A continuación, se describen las categorías de análisis que manifiestan la importancia de *Lactobacillus plantarum* y estatinas en la prevención del riesgo cardiovascular:

Categoría 1. Identificar el mecanismo de acción por el cual *Lactobacillus plantarum* disminuye el riesgo cardiovascular.

-Mecanismo de acción: Según Montoro (SF) el efecto es consecuencia de la interacción con componentes de estructura macromolecular. (p.4)

-Riesgo cardiovascular: Probabilidad de sufrir eventos Cardiovasculares en un plazo determinado. (Ezquerria, 2012, p.2).

Categoría 2. Describir la efectividad y seguridad de *Lactobacillus plantarum* y estatinas en la prevención cardiovascular.

Efectividad: Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. (Real academia española, 2018, párr.1)

Seguridad: Cualidad de seguro (Real academia española, 2018, párr.1)

CAPITULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se detalla y analiza los resultados propuestos en los diferentes estudios realizados en años recientes, en relación con el empleo de *Lactobacillus plantarum* en la prevención cardiovascular. Los resultados que a continuación se explican, se encuentran basados en el objetivo general y consecutivamente, los tres objetivos específicos planteados para esta investigación.

Mecanismo de acción de *Lactobacillus plantarum* en la disminución del riesgo cardiovascular

En la presente sección se examinarán varios estudios en los cuales se intenta establecer por medio de cuales pasos se reduce el riesgo de desarrollar eventos cardiacos, con el uso de *Lactobacillus plantarum*. Este mecanismo toma como principal factor de riesgo, el aumento en los niveles de colesterol, pese a ello se especifican otras acciones que desempeña este probiótico para tal fin.

En el año 2010, Jeun y participantes en su artículo “*Hypocholesterolemic effects of Lactobacillus plantarum KCTC3928 by increased bile acid excretion in C57BL/6 mice*” realizaron un estudio “*in vivo*” en ratones machos con el fin de conocer los efectos de *Lactobacillus plantarum* y cuáles serían los mecanismos implicados en cada efecto.

Con este propósito se dividen los ratones de seis semanas de edad en tres grupos, un grupo de control al cual no se le administró el probiótico, un grupo llamado “PL” (plantarum live en inglés, que significa plantarum vivo) que contenía células probióticas vivas y el tercer grupo llamado “DL” (plantarum dead en inglés, que significa plantarum muerto) con células probióticas muertas, durante 4 semanas. Previo a la administración del probiótico, se alimentó a los ratones con una dieta normal. Posteriormente durante el periodo de investigación se administraron dietas con alto contenido en grasas a los tres grupos.

Para la administración del probiótico ya fuese con células vivas o muertas, los científicos las recubrieron doblemente con carbohidratos y proteínas. Este proceso fue puesto en práctica para mejorar la resistencia al pH estomacal, ácidos biliares y lograr una mayor estabilidad en las pruebas aceleradas, cabe recalcar que a través de este método las actividades fisiológicas se mantuvieron en mejo forma.

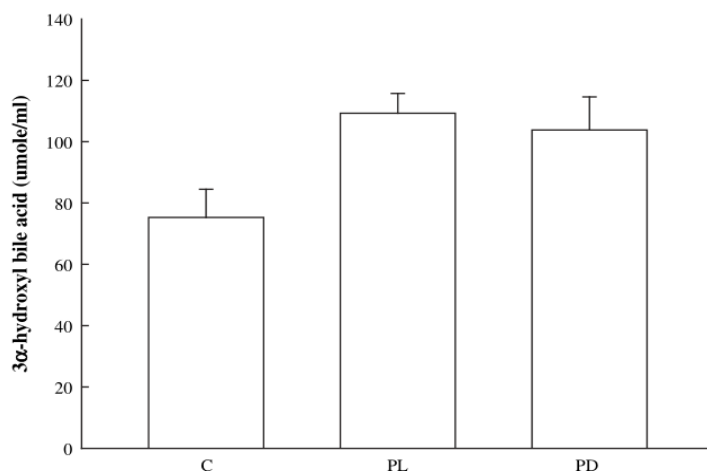
A las 0, dos y cuatro semanas se realizan medidas de peso corporal, cantidad total de colesterol y los niveles de lípidos, para estas mediciones los ratones se mantuvieron en ayunas, además se recolectaron muestras fecales durante los últimos días de tratamiento. Una vez finalizado el tiempo de tratamiento se sacrificaron los ratones y se conservaron sus hígados e intestinos. Otros parámetros contabilizados durante la investigación fueron la actividad del aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT) indicadores de la función del hígado, excreción de sales biliares y la expresión de genes codificantes de receptores LDL, HMG-CoA, CYP7A1 y CYP27A1.

La cuantificación de estos parámetros pretendía dar a conocer por cuál de estas vías se hacía más efectiva la reducción del colesterol por parte del probiótico y que otros parámetros se veían afectados que pudieran considerarse como vías alternas. Se obtienen reducciones de colesterol total, LDL y aumento de HDL por parte de las células vivas y muertas, del mismo modo, disminución en la actividad de alanina transaminasa y aspartato transaminasa, aumento en la expresión de receptores de LDL con cepas vivas y muertas, la transcripción de la HMG-CoA reductasa se redujo en el grupo con células vivas del probiótico, la transcripción del gen CYP7A1 aumentó significativamente en el grupo “PL”, aunque CYP27A1 no muestras, cambios significativos después, de la alimentación.

A través de estos resultados, se puede argumentar que los mecanismos encargados de la reducción del colesterol por parte del *Lactobacillus plantarum* son la inhibición de la síntesis hepática, la inducción en la captación del LDL por los receptores, la degradación acelerada en ácido biliares del colesterol a causa de una mayor demanda por su captación plasmática, la elevación de la excreción de ácidos biliares en el intestino y la disminución de la captación de colesterol de la dieta.

La evidencia surgida de este estudio propone a la excreción de sales biliares como el principal mecanismo de acción causante de la reducción de colesterol ocasionada por una solubilidad disminuida ocasionada por la desconjugación realizada por *Lactobacillus plantarum*. La siguiente figura ilustra los niveles de excreción de sales biliares en cada grupo.

Figura 16. Excreción de las sales biliares en ratones machos, alimentados con *Lactobacillus vivo* (PL), *Lactobacillus muerto* (PD) y el grupo de control.



Nota: Jeun *et al* (2010) p.6

Tabla 6. Efecto de *Lactobacillus plantarum* sobre diferentes vías reductoras de colesterol.

Autor	Mecanismo de acción	Efecto
Jeun <i>et al</i> , 2010.	Desconjugación de las sales biliares por acción de la enzima hidrolasa (BSH).	-Disminución de la solubilidad de las sales biliares. -Aumento en la excreción de sales biliares. -Degradación acelerada de colesterol a causa de mayor demanda en la síntesis de ácidos biliares.
	Inhibición de la síntesis hepática.	Disminución en la transcripción de la enzima HMG-CoA reductasa.
	Menor disponibilidad de colesterol a nivel plasmático.	Mayor cantidad de receptores de LDL.

Nota: Elaboración propia (2019).

Una visión similar es la de Oner *et al*, (2014) quien en su artículo “*Mechanisms of Cholesterol-Lowering Effects of Lactobacilli and Bifidobacteria Strains as Potential Probiotics with Their bsh Gene Analysis*” confirma la actividad de *Lactobacillus plantarum* en la desconjugación de sales biliares como parte de la reducción del colesterol.

El periodo de estudio para esta investigación fue de 6 meses, las cepas utilizadas se aislaron de muestras fecales de lactantes sanos de 1 mes de edad. El propósito de esta investigación consistió en la verificación de la presencia de diversas cepas bacterianas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en la microbiota intestinal y principalmente la reducción de colesterol mediante la actividad de la enzima hidrolasa de sal biliar (BSH) presente en las cepas, y la coprecipitación del colesterol con sales biliares desconjugadas.

Estos autores evalúan la capacidad de la BSH presente en las cepas, a través de la cantidad de ácido cólico liberado y los porcentajes de desconjugación, debido a que la enzima cataliza la lisis de las sales biliares Hydro-glicina y / o taurina conjugados.

Como primer paso estos autores identificaron las cepas de cada género presente en las heces de los lactantes. Se confirma la presencia de *Lactobacillus plantarum*, dando por hecho que esta bacteria forma parte de la microbiota intestinal sana en seres humanos, por lo que su ingesta a través de productos probióticos sería bien tolerada.

Otras cepas de género *Lactobacillus* presentaron actividad de la enzima BSH, pero en cifras poco significativas, *L. plantarum* fue la que mayor actividad de enzima BSH presentó. Este dato simboliza una alta capacidad para desconjugar sales biliares por parte de *L. plantarum*. Como se mencionó anteriormente, sales biliares en estados desconjugados presentan una menor solubilidad por lo que son menos absorbidas por el intestino y tienen un mayor porcentaje de excreción fecal. Una reducción en las sales da como resultado un aumento en la demanda de colesterol para la síntesis de nuevas sales biliares.

El otro mecanismo sugerido es la coprecipitación del colesterol en conjunto con las sales biliares. En contraste con el mecanismo anterior, *L. plantarum* demostró actividad, pero no con la misma magnitud. No obstante, la reducción en los niveles de colesterol sí fue considerable a través de este mecanismo, se reportó una coprecipitación del colesterol junto con sales biliares del 69,3 %.

Es así como estos investigadores poseen similitudes al describir la intensidad en los mecanismos de acción en comparación con la primera investigación aquí mencionada.

Cabe indicar, que este estudio también evalúa la secuencia del gen codificador de la enzima BSH. Para las cepas de *Lactobacillus plantarum* aquí analizadas, se encontró un 99.7 % de similitud entre estos genes en las dos especies analizadas. Esta similitud es un punto a favor para la elección de cepas de *L. plantarum*, ya que, quiere decir que las cepas poseen una actividad parecida en la BSH. Igualmente se encontró evidencia de diversos genes codificadores para diferentes enzimas BSH, en donde solo un tipo de enzima BSH exhibía una importante actividad.

Tabla 7. Efecto de *Lactobacillus plantarum* sobre las sales biliares y absorción de colesterol intestinal.

Autor	Mecanismo de acción	Efecto
Oner <i>et al</i> , 2014.	Desconjugación de las sales biliares por acción de la enzima hidrolasa (BSH)	-Solubilidad de sales biliares ↓ -Excreción fecal de sales biliares ↑
	Disminución de la absorción de los lípidos intestinales.	-Coprecipitación del colesterol con el desconjugado.

Nota: Elaboración propia (2019).

Huang *et al*, (2012), realizó una investigación con una nueva cepa de *Lactobacillus plantarum*, en su artículo llamado “*Characterization of Lactobacillus plantarum Lp27 isolated from Tibetan kéfir grains: A potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects*”, en el cual realiza una extenuante indagación por medio de un análisis “*in vitro*” y otro “*in vivo*”

En ambos procesos los autores pretendían encontrar el mecanismo por el cual *Lactobacillus plantarum* disminuía el colesterol, además de su caracterización como tal. La evidencia encontrada sobre el mecanismo se verificó a través del análisis “*in vivo*” en los ratones. (p.1)

Iniciaron con el análisis “*in vitro*” en donde caracterizaron la capacidad de *L. plantarum* de sobrevivir a las condiciones del tracto gastrointestinal. Seguidamente investigaron el mecanismo de acción para disminuir el colesterol y su capacidad de adherencia epitelial, emplearon células

caco-2 y añadieron el probiótico. Estas células han sido ampliamente aceptadas para evaluar con el modelo “*in vitro*” la adhesión de probióticos potenciales al epitelio intestinal. (pp.2-3).

Se registró una disminución del contenido de colesterol por las células caco-2 a causa del probiótico, por medio de una regulación más baja en la expresión del ARNm de NPC1L1. Una vez transcurrido el tiempo de incubación con las células caco-2 y *L. plantarum*, los investigadores procedieron a comparar los resultados con otra incubación de células caco-2 control sin el probiótico, y fue así como identificaron la reducción en la NPC1L1.

De acuerdo con Huang *et al* (2012), los NPC1L1 o Niemann-Pick C1-like 1 son proteínas identificadas en la absorción intestinal de colesterol. Es expresada en el intestino delgado, principalmente en la superficie de los enterocitos (p.1)

Consecuente una disminución en la expresión de esta proteína ocasionaría una disminución en la absorción por parte del intestino del colesterol, resultando así en una menor concentración de colesterol en el torrente sanguíneo.

Estos investigadores quisieron verificar algunas propiedades propuestas en el modelo “*in vitro*” a través de un modelo “*in vivo*” en 20 ratones machos de 4 semana de edad, entre las propiedades por verificar se encontraba la disminución de colesterol sérico como consecuencia de la expresión reducida de NPC1L1. (p.3)

Luego de 4 semanas de alimentación con una dieta alta en grasa, sacrificaron los ratones y su hígado e intestino se conservaron para las pruebas siguientes. Los resultados que emergieron de este análisis indicaron una decreciente expresión en los niveles de ARNm de NPC1L1 en los segmentos duodenal y yeyunal en ratas alimentadas con *L. plantarum*. Estos datos indica que *L. plantarum* es capaz de reducir la absorción de colesterol mediante la inhibición del ARNm de NPC1L1 en el intestino delgado, lo cual estaba de acuerdo con los resultados anteriores obtenidos en el análisis “*in vitro*”. (p. 4)

Finalmente, estos autores indicaron como *Lactobacillus plantarum* mostró una capacidad eficaz para reducir el colesterol “*in vivo*” e “*in vitro*”. Los resultados obtenidos en esta investigación revelan el potencial probiótico de *Lactobacillus plantarum* para el control del colesterol mediante la regulación negativa de NPC1L1, además, este mecanismo podría estar implicado regulación del colesterol por otros probióticos con el mismo objetivo.

Tabla 8. Efecto sobre la absorción de lípidos intestinales por *Lactobacillus plantarum*.

Autor	Mecanismo de acción planteado	Efecto.
Huang <i>et al</i> , 2012.	Disminución en la absorción de lípidos intestinales.	Decreciente expresión de ARNm del NPC1L1.

Nota: Elaboración propia (2019).

Lew y compañía (2018), dan a conocer la interferencia de *Lactobacillus plantarum* a lo largo de la vía AMPK, específicamente en la fosforilación de la AMPK que conduce a una expresión reducida de HMG-CoA reductasa, enzima esencial que cataliza la producción de colesterol. Este proyecto se llevó a cabo mediante un análisis “*in vitro*” criterio esencial para la elección de cepas bacterianas para investigaciones de probióticos “*in vivo*” (p.1)

Como punto de partida se eligieron bacterias con capacidad de asimilar el colesterol en el intestino delgado. *Lactobacillus plantarum* cumplió con esta condición, asimilando más de un 64.4% en medios de cultivo que contenían micelas de colesterol. Esta asimilación se da a causa de la incorporación de colesterol a la membrana bacteriana y la posterior conversión de colesterol en coprostanol, según lo sugerido por estos autores.

Además, se realiza una medición en las células encargadas de almacenar colesterol, utilizando todos los probióticos que podían asimilar el colesterol en más del 60 %. Las dos células de medición fueron las HepG2 y HT29, quienes son ideales para estudiar los lípidos “*in vitro*” de todos los microorganismos el único, que presentó afectación en ambas células fue *L. plantarum* aproximadamente en 19.7 %, por lo que los investigadores decidieron seguir utilizando solo este en las pruebas sucesivas.

Con el objetivo de comprobar en mayor forma este mecanismo, los autores variaron las concentraciones entre un 10-50 % del *L. plantarum* en las células HepG2. A través de estas variaciones también se pretendía conocer el nivel de afectación sobre la expresión de la enzima HMG-CoA. Esta sección fue fundamental ya que se dio una comparación contra la Lovastatina, un

fármaco reconocido que tiene como principal mecanismo de acción la inhibición de esta enzima. Encontraron una disminución significativa del HMG-CoA por el probiótico en concentraciones mayores al 30%, en contraste con la estatina. Se encontró una disminución

Estos autores también se plantearon la hipótesis de la relación entre el probiótico y la vía AMP-Kinasa, debido a que esta vía regula desde pasos anteriores la actividad de la enzima HMG-CoA. Los resultados sobre la regulación en la expresión de AMPK no son positivos, *L. plantarum* no ejerce un efecto significación sobre este patrón. Sin embargo, se logra identificar como *L. plantarum* puede ocasionar una activación de la enzima AMPK.

Incluso se comparó la actividad de *L. plantarum* como activador de la fosforilación de AMPK, con un activador conocido para esta vía el AICAR. La estadística obtenida de esta comparación muestra un nivel similar del probiótico como activar contra AICAR.

La vía AMPK es una ruta metabólica encargada de regular el balance energético en las células, y se activa cuando la energía escasea en las células como, por ejemplo, en situaciones de estrés oxidativo o tan simple como la actividad física. Cuando esto se da la AMPK se activa mediante la fosforilación para comenzar una ruta metabólica gracias a la cual se puede reponer ATP. Por tanto, se fosforilan proteínas y grasas, lo cual conlleva a la producción de Adenosín Trifosfato (ATP) y anulación de rutas que consumas ATP.

Este artículo expone otros tres mecanismos de acción de *L. plantarum* en donde se verifica su capacidad reductora en cantidades significativas sobre los niveles de colesterol. Este mecanismo especial es de gran trascendencia ya que no solo los niveles de colesterol se ven afectados sino también, a causa de esta activación, hay un mayor aporte de ATP sobre las células, energía necesaria para el correcto funcionamiento de las células.

Tabla 9. Efectos de *Lactobacillus plantarum* sobre la inhibición de la síntesis de colesterol de colesterol hepático y absorción intestinal de colesterol.

Autor	Mecanismo de acción	Efecto
Lew <i>et al</i> , 2018.	Activación de la vía AMP-K	Disminución en la actividad de HMG-CoA.

	Inhibición en la síntesis de la enzima HMG-CoA reductasa	-Descenso del RNAm codificador de esta enzima
	Disminución de la absorción de los lípidos intestinales	-Asimilación de colesterol por las membranas de <i>L. plantarum</i> . -Conversión del colesterol a coprostanol = Reducción del 64.4% en los niveles de colesterol.

Nota: Elaboración propia (2019).

En el año 2013, Park, Oh y Cha, en su investigación nombrada “*Lactobacillus plantarum* LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice” analizaron diversos factores relacionados con la obesidad a través de un análisis “*in vivo*”.

Para realizar este estudio se utilizaron ratones machos de 4 semanas de edad, a los cuales se les administró diferentes tipos de dietas. Al primer grupo se le administró una dieta normal (grupo de control), segundo grupo una dieta alta en grasas, tercer grupo una dieta alta en grasa con una dosis baja de *L. plantarum*, al último grupo una dieta alta en grasas con una dosis alta del probiótico, el tiempo del experimento fue de 12 semanas.

El objetivo principal era conocer la influencia específica del probiótico sobre el alto contenido de grasas que induce el desarrollo de la obesidad. Una vez terminado el periodo de experimentación se procedió con las mediciones de todos los enigmas.

Se encuentra, una menor ganancia de peso corporal por animales con dosis bajas de probiótico en comparación con los animales que consumieron dosis altas del probiótico. *L. plantarum* afectó previno el aumento de peso al reducir el crecimiento hipertrófico e hiperplásico del tejido adiposo. En ratones con dietas altas en grasas sin probiótico se observó un aumento en el peso como resultado de la resistencia a la leptina y la insulina. Este hallazgo es consistente debido a que estas sustancias se encuentran implicadas en la regulación del balance energético e ingesta de alimentos.

Por el contrario, en animales alimentados con *L. plantarum*, los valores séricos de leptina estaban disminuidos y la cantidad de insulina se encontraba estabilizada. Basándonos en estos hallazgos, *L. plantarum* previene la resistencia para ambas sustancias, además esta actividad se encuentra directamente relacionada con la proporción de masa en el tejido adiposo. Este mecanismo reduce el riesgo en desarrollar obesidad y posteriormente eventos cardiacos mediados por la inflamación.

Lactobacillus plantarum disminuyó también, la expresión de los niveles de ARNm de PPARc, aP2 y C /EBPa, quienes se encuentran asociados con la diferenciación de los adipocitos. Especialmente PPARc y C /EBPa desempeñan roles vitales en la etapa temprana de la adipogénesis, además regulan la expresión de los genes adipogénicos como por ejemplo la lectina.

En este estudio se encontró una fuerte evidencia de como *L. plantarum* afecta positivamente la pérdida de peso y la inflamación, factores de riesgo vitales para las enfermedades cardiovasculares, sin olvidar, que la inflamación es un proceso fundamental para el desarrollo de la aterosclerosis temprana.

Datos complementarios expuestos por estos investigadores, proponen la β -oxidación de ácidos grasos como un mecanismo empleado por *L. plantarum* para combatir la obesidad. Al existir un menor almacenamiento de ácidos grasos de cadena larga por tejido adiposo, estos son liberados y se encuentran en mayor disposición para la producción de energía. Las enzimas CPT-1 y ACC se encuentran implicadas en la regulación del proceso mencionado anteriormente. El consumo de *L. plantarum* ocasiona un aumento de CPT-I y PPAR responsables del proceso de β -oxidación, y una disminución de la síntesis de Acetil-CoA.

Tabla 10. Mecanismo reductor del peso corporal.

Autores	Mecanismo de acción	Efecto
Park, Oh y Cha, 2013.	Disminución de la señalización inflamatoria	-Reducción en la resistencia a la insulina y leptina. -Agonista PPAR, reduciendo la adipogénesis.
	Reducción del peso Corporal	β – oxidación de ácidos grasos

Nota: Elaboración propia (2019).

Desde el punto de vista Científico de Wang y colaboradores (2009) en su artículo “*Effects of Lactobacillus plantarum MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet*” exponen que el efecto hipocolesterolémico de *L. plantarum* se debe a una mayor producción de propionato.

De acuerdo con estos expertos, quienes realizaron un estudio “in vivo” en ratones durante 5 semanas, señalaron un cambio mayor sobre todos los parámetros alterado por el consumo de *L. plantarum* en la concentración de ácido propiónico el cuál se incrementó tres veces más en comparación con los del grupo que no consumía el probiótico.

Una mayor concentración de ácido propiónico es equivalente a efectos hipocolesterolémicos aumentados. El ácido propiónico puede inhibir la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa encargada de incorporar acetato para la producción de colesterol y además estimula la síntesis de sales biliares con lo que reduce la disponibilidad del colesterol. Este resultado es significativo ya que al existir una mayor cantidad de propionato su actividad en mayor proporción conduce a reducciones hipocolesterolemias aumentadas.

Tabla 11. Disminución en la producción de colesterol.

Autor	Mecanismo de acción	Efecto
Wang <i>et al</i> , 2009	Síntesis del colesterol hepático.	Aumento en la concentración de ácido propiónico.

Nota: Elaboración propia (2019).

Los siguientes resultados fueron obtenidos por un análisis realizado por Kumar, Grover y Batish en el 2011 para evaluar los efectos antihipercolesterolémicos de *Lactobacillus plantarum* y sus mecanismos. Este análisis se llevó a cabo mediante un estudio “in vitro” en donde se evalúa la resistencia a condiciones como pH, sales biliares, seguridad y reducción de colesterol. Otro análisis “in vivo” manipulado principalmente para concretar los efectos hipocolesterolémicos y para simular condiciones biológicas más asertivas.

Como es de esperar, la investigación empezó con el análisis “in vivo” en el cual tuvo con objetivo investigar el papel de *L. plantarum* bajo una alta concentración de bilis, junto con una capacidad para reducir el colesterol en condiciones “in vitro” antes de evaluar su actividad “in vivo” en un modelo de rata.

El *L. plantarum* mostró una actividad BSH-positiva indicando así que podría reducir el colesterol y también logró resistir el paso a nivel gastrointestinal. Como consecuencia de este alcance hubo una buena correlación entre la desconjugación de sales biliares y la actividad de Bsh en la bacteria.

El análisis “*in vivo*” simuló las condiciones biológicas en mejor forma, a través de la utilización de ratas alimentadas con dietas altas en grasa. El *L. plantarum* logra desconjugar de manera efectiva las sales biliares gracias a su actividad BSH positiva. Una vez que las sales biliares se encontraban desconjugadas los investigadores encontraron niveles altos de precipitación de colesterol junto a las sales biliares.

Un decrecimiento en la cantidad de colesterol sérico se reportó gracias al mecanismo de asimilación por parte de *L. plantarum* en el que incorporaron el colesterol en su membrana bacteriana, resultaron en niveles menores de colesterol total, LDL, además niveles aumentado en colesterol HDL.

De acuerdo con, estos autores *L. plantarum* posee varios mecanismos responsables de la reducción de colesterol sin embargo no se ha catalogado de forma precisa alguno como principal reductor del colesterol. Exponen dos como principales responsables de acuerdo con su investigación, disminución en la absorción de colesterol intestinal y la desconjugación de sales biliares por la BSH para producir ácidos biliares libres.

Los ácidos biliares libres son menos reabsorbidos a nivel intestinal por lo que se excretan por las heces. Se requiere colesterol para la producción de sales biliares, lo que disminuye el colesterol sérico, así como la asimilación a nivel bacteriano.

Tabla 12. Efecto *Lactobacillus plantarum* sobre niveles de colesterol.

Autores	Mecanismo de acción	Efecto
Kumar, Grover y Batish 2011.	Desconjugación de las sales biliares por acción de la enzima hidrolasa (BSH).	-Actividad BSH positiva -Solubilidad ↓ -Excreción fecal de sales biliares ↑
	Disminución de la absorción de los lípidos intestinales.	-Asimilación e incorporación de colesterol en las

		<p>membranas celulares de los microorganismos.</p> <p>-Coprecipitación del colesterol con el desconjugado.</p>
--	--	--

Nota: Elaboración propia (2019).

Todos los artículos aquí analizados coinciden sobre resultados positivos a través de la utilización de *Lactobacillus plantarum* y como mediante diferentes mecanismos de acción esta bacteria ácido-láctica ocasiona. Los presentes resultados son significativos ya que evidencian diversas vías importantes en la homeostasis del ser humano, reguladas por el probiótico ocasionando muchos beneficios positivos.

Desde mi punto de vista, que *Lactobacillus plantarum* tenga diversos mecanismos es beneficioso sobre la prevención cardiovascular. Este conjunto de patologías incluye enfermedades con múltiples factores de riesgo, como el colesterol LDL elevado, colesterol HDL disminuido, inflamación por diversas causas, estados que *L. plantarum* equilibra de una u otra forma.

Según Kumar, Grover y Batish (2011) la obesidad es una enfermedad multifactorial que afecta a la gran mayoría de personas resultado en aterosclerosis y eventos cardiacos. Con estos resultados se demuestra cómo podría disminuir el *L. plantarum* su principal causa, el nivel alto de colesterol. Una reducción del 1 % en los niveles de colesterol causa una reducción en un 2 % de posibles eventos cardiacos. (p.6)

Efectividad y seguridad de *Lactobacillus plantarum* y Estatinas en la prevención cardiovascular.

En primera instancia se indagará por medio de estudios clínicos si *L. plantarum* cumple o no con los criterios para considerarse una cepa efectiva en la prevención cardiovascular, del mismo modo se considerará si se clasifica como bacteria segura y el reporte de algún efecto adverso.

En 2018, Pradhan y compañía realizaron una investigación sobre la eficacia y seguridad de *Lactobacillus plantarum* llamada “Assessing the Safety and Efficacy of *Lactobacillus plantarum* MTCC 5690 and *Lactobacillus fermentum* MTCC 5689 in Colitis Mouse Model” para verificar la

existencia de algún tipo de toxicidad o efecto adverso a causa de la utilización de estas dos bacterias.

Para el caso de *Lactobacillus plantarum*, ciertas investigaciones han expuesto su preocupación sobre su posible participación en cuadros como la endocarditis, sepsis y otras afecciones bacterianas. Estos reportes se han dado principalmente sobre organismos con alguna patología previa o situaciones de inmunocompromiso. Tal sería el caso de sida, leucemia, diabetes o procedimientos como las colonoscopias.

En especificaciones establecidas por la FDA y OMS, se han realizado ensayos que incluyen pruebas “*in vitro*” para la seguridad de los probióticos y pruebas de toxicidad en modelos de animales sanos, sin embargo, la recomendación actual, consiste en la realización de pruebas que incluyan animales enfermos para evaluar el potencial oportunista de las nuevas cepas probióticas.

Este estudio particular, utilizaron ratones sanos pero previo al tiempo de experimentación indujeron un estado de colitis en los ratones de 8 semanas de edad. Durante 7 días indujeron la colitis con Diocilsulfosuccinato de sodio (DSS) al 5%, posterior a esto implementaron una dieta normal en un grupo, dieta normal más *L. plantarum* al otro grupo y *L. fermentum* en el tercer grupo durante 14 días.

Es importante señalar, el consumo de probióticos solamente se dio una vez que los animales ya presentaban síntomas de colitis. Para evaluar seguridad y eficacia de *L. plantarum* sobre los ratones enfermos, se tomaron en cuenta:

- Aumento de peso.
- Consistencia de las heces.
- Sangre en las heces.

Para obtener datos contundentes sobre la patogenicidad de la bacteria y seguridad, finalizado el tiempo de tratamiento se evaluó la permeabilidad intestinal. En condiciones como la Enfermedad inflamatoria Intestinal existe un deterioro de la barrera intestinal por lo que existe un aumento de esta y posible traslocación de las bacterias. Los ratones que no fueron tratados con probiótico presentaron eritema, hemorragia, ulceraciones y sangrado fecal, por el contrario, los ratones intervenidos con *L. plantarum* y *L. fermentum* no mostraron signos de la enfermedad durante todo

el estudio. Para esta evaluación se utilizó FITC-dextrano (Fluoresceína isotiocianato dextrano) un compuesto encargado, que permite observar aumentos en la permeabilidad.

La colitis tiene como consecuencia una pérdida progresiva de peso conforme avanza, en ratones sin probiótico este efecto se evidenció conforme pasó el tiempo, en contraste con lo ocurrido en ratones alimentados con *L. plantarum*, quienes mostraron un aumento progresivo en la ganancia de peso, de forma eficaz.

También, se llevan a cabo estudios histológicos de tejido de colon para evaluar la integridad de la mucosa del intestino y daño celular. Los ratones del grupo experimental es decir con *L. plantarum* mostraron una arquitectura normal en el colón a diferencia de los otros ratones que sí presentaban lesiones.

Existió presencia de microorganismos en otros órganos en los tres grupos, en los dos grupos experimentales había presencia de bacterias en el hígado y bazo. Esta traslocación de las bacterias es normal en procesos en los que la barrera colónica no funciona correctamente, sin embargo, no hubo presencia de las cepas estudiadas en estos dos órganos y cabe mencionar que en el grupo alimentado con *L. plantarum* el número de bacterias en hígado y bazo fue menor que en el reportado por *L. fermentarium*.

La enzima mieloperoxidasa (MPO), se encuentra presente en los neutrófilos y monocitos y se activa contra un amplio número de organismos. En las ratas sin probiótico el nivel de esta enzima se incrementó, por el contrario, en ratas con probiótico más bien disminuye, mostrando mayores cambios el grupo alimentado con *L. plantarum*. La iniciación en la inflamación en la colitis inducida por DSS esta mediada por la infiltración de neutrófilos y abscesos de la cripta, que desempeñan un papel crítico en la promoción de daño tisular.

La investigación, en la colitis a causa de DSS ha demostrado que *L. plantarum* reduce considerablemente, los niveles de inflamación en el tejido del colon. Posee una regulación negativa de manera efectiva sobre el marcador proinflamatorio factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) estimulador de la fase aguda en la inflamación, sobre la COX-2 enzima que acelera la formación de sustancias que causan dolor e inflamación, aumenta la COX-1 quien tiene propiedades protectoras y también aumenta IL-10 sustancia antiinflamatoria.

Tras estos hallazgos, los autores demuestran que *L. plantarum* no ocasiona mayor efectos tóxicos ni aumento en la patogenicidad en procesos como la colitis, donde más las condiciones propias de la enfermedad ofrecen a la bacteria un ambiente para desarrollarse como patógena.

Ahora bien, como se relaciona estos resultados con la prevención cardiovascular. Si bien es cierto la diabetes es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, además la resistencia a la insulina se relaciona con estados de inflamación en tejido adiposo. La inflamación en tejido adiposo aumenta la adipogénesis, la adipogénesis aumentada conlleva a la obesidad, otro factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Sin olvidar por supuesto, la inflamación mediada en ambos estados patológicos, signo temprano de la aterosclerosis, evento que va de la mano con muchas enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con los resultados anteriores la diabetes es un estado mediante el cual *L. plantarum* puede ejercer efectos tóxicos o patógenos. El estudio anterior demostró que, en condiciones como la diabetes o colitis, contextos que predisponen al individuo a menor capacidad de defensa, el consumo de *L. plantarum* es seguro. Sin olvidar, que en este estudio bajo condiciones patógenas en el individuo no hubo traslocación de las bacterias del probiótico, ni mucho menos al corazón preocupación que existe en base a posible desarrollo de endocarditis.

Finalmente, a través de estudio se demostró la efectividad de *L. plantarum*, de ocasionar una disminución en la inflamación, efecto logrado mediante la disminución de sustancias inflamatorias y aumento de sustancias antiinflamatorias.

Costabile *et al* (2017), realizaron una investigación sobre la eficacia de *Lactobacillus plantarum* en 49 adultos ligeramente hipercolesterolemicos, asimismo evaluaron la aparición de efectos secundarios gastrointestinales con el fin de establecer la seguridad y tolerancia del probiótico, todo esto se realizó en su investigación llamada “*An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of Lactobacillus plantarum ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults*”

Los participantes fueron hombres y mujeres con edades entre los 18 y 50 años, con un índice de masa corporal (IMC) oscilando entre 18,5 a 29,9 kg/m², con un colesterol total (TC) que variaba entre 200 y 300 mg/ dL. El estado general de la salud se evaluó mediante cuestionarios, para trastornos gastrointestinales, anemia, diabetes, no menos importante el consumo de drogas o

alcohol. A los 49 voluntarios se le pidió que modificar su dieta ni tampoco consumir otros probióticos, prebióticos, drogas o fármacos durante el periodo de análisis.

Se dividieron los participantes en dos grupos, uno recibió el *L. plantarum* encapsulado en 30 % m/v de maltodextrina y 5 % m/v de sacarosa, el otro grupo solamente recibió placebo (maltodextrina y sacarosa en los mismos porcentajes). Las evaluaciones se realizan a las 6 y 12 semanas, en cada visita se tomaron muestras fecales recién evacuadas, orina, sangre, medición del peso corporal, medición IMC, medición de la estatura, medición de la circunferencia de la cintura y toma de la presión arterial por triplicado. Recibieron indicaciones para consumir el probiótico dos veces al día (0.1g cada toma), antes del desayuno y la cena. Se realizó una visita tras terminado el consumo del probiótico, específicamente en la semana 16.

Es necesario considerar una serie de limitaciones importantes de este estudio: en primer lugar, posee muy poca población y en segundo lugar el tiempo de experimentación ya que es en humanos también es corto. Dichas circunstancias restringen las observaciones sobre una menor cantidad de datos,

Uno de los hallazgos más importantes encontrados en este estudio es la reducción en del 13,1 % en los niveles de colesterol LDL comparando con la población con probiótico con la población sin probiótico. Se encuentran, reducciones significativas sobre la presión arterial a lo largo de toda la evaluación con una disminución 6mmHg. Sobre la línea de base, es decir, de la semana 0 a la seis se observan reducciones estadísticamente, significativas de 2.44mmol / l en los niveles de colesterol total. La variación en el colesterol HDL, estuvo mayor mente favorecida sobre el grupo activo o con probiótico, aproximadamente aumentó 4,5 %.

Los resultados de este estudio apoyan la idea de seguridad y eficacia en la utilización de *L. plantarum*, ya que a pesar del poco tiempo y cantidad de personas si se reportaron efectos beneficiosos, es decir, si en tres meses es posible comprobar los efectos de *L. plantarum* en investigación aún mayores se puede hacer más evidente sus efectos. No hubo hallazgos de importancia clínica sobre los biomarcadores proinflamatorios ni efectos secundarios reportados, lo que demuestra la seguridad de la intervención, así como su buena tolerancia por el organismo.

En 2015, Yang *et al*, en su artículo “*Effective treatment of hypertension by recombinant Lactobacillus plantarum expressing angiotensin converting enzyme inhibitory peptide*” realizan modificación sobre la bacteria para tener mejores efectos sobre el control de la hipertensión.

Ciertas modificaciones como la microencapsulación ocasionan una mayor efectividad de los probióticos como *L. plantarum*, ya que ayudan a mantener su capacidad beneficiosa sobre condiciones fisiológicas. En este estudio realizan cambios sobre la actividad de *L. plantarum* y reflejan mejores resultados.

Mediante modificación “*in vitro*”, agregaron al *L. plantarum* agregaron la secuencia del péptido inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II, estas secuencias son unidas mediante enlaces de arginina. Usan el método de electroporación para unir estas secuencias al *L. plantarum*, finalmente lo encapsularon por 2 horas.

Una vez listo el *L. plantarum* recombinado (RLP), lo administraron en ratas ligeramente hipertensas durante 14 días. A otro grupo de control le administraron *L. plantarum* sin recombinar. En los primeros 15 días se efectúan controles de presión arterial sobre los animales, asimismo, en los días 19 y 24. Después de los 15 días se eligen cinco ratas de cada grupo (grupo 1 con RLP, 2 y 3 con *L. plantarum* normal y se sacrificaron para examinar sus órganos.

En los órganos de animales con RLP, tales como plasma, riñón y corazón se encontró mayor cantidad de óxido nítrico, sustancia vasodilatadora. En contraste los valores de angiotensina II y endotelina en comparación con las ratas de control (*L. plantarum* normal) en plasma, riñones y corazón estuvieron disminuidas. Ambas sustancias poseen efectos vasoconstrictores, la endotelina es sintetizada por el endotelio vascular en respuesta a sustancias como la misma angiotensina II, condiciones de hipoxia o presiones elevadas.

Evalúan la seguridad de RLP mediante pruebas de toxicidad aguda, prueba del micronúcleo en la médula ósea y una prueba de traslocación bacteria, en todas las anteriores se obtienen, resultados negativos. La proporción micronúcleos eran los mismos en comparación con el grupo de control, tampoco hubo aumento de peso corporal ni cambios en la morfología del hígado o bazo, indicadores de toxicidad.

Como principal objetivo estos autores se habían planteado la duración en la disminución de la presión arterial después de 10 días a partir de la última dosis. Este hecho se basa, en las pocas

horas que duran sustancias inhibidoras de la angiotensina II o aquellos fármacos que equilibran la presión arterial. Aunque la reducción mayor en la presión arterial se reporta para el día 15, si se mantuvo el efecto durante los 10 días posteriores.

Tabla 13. Presiones reportadas tras utilización de *Lactobacillus plantarum* recombinado y *Lactobacillus plantarum* sin recombinar.

Día	Presión sistólica reportada Grupo RLP	Presión sistólica reportada Grupo <i>L. plantarum</i> normal	Presión sistólica reportada Grupo <i>L. plantarum</i> normal (PBS)
Día 15	167.111 ± 3.418 mmHg	184.810 ± 4.305 mmHg	197.443 ± 3.893 mmHg

Nota: Elaboración propia (2019).

Los datos aquí expuestos evidencian principalmente dos puntos, número uno la efectividad y seguridad de *L. plantarum* recombinado y número dos, como se puede modificar la naturaleza del probiótico para hacerla más segura y eficaz en la prevención cardiovascular.

En esta investigación, se crea referencia de varios puntos que los probióticos debían cumplir para considerarse como seguros, entre ellos la resistencia a los antibióticos. Ciertos estudios han reportado la resistencia de cepas de *L. plantarum* resistentes a la vancomicina. Se pueden realizar modificaciones en la estructura de la bacteria para disminuir ya sea parcial o totalmente este efecto, tal como los expusieron estos autores.

La relevancia en la disminución de la presión arterial se apoya visiblemente sobre el riesgo tan grave que significa la hipertensión arterial para las enfermedades cardiovasculares. El sistema renina-angiotensina desempeña un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de la presión sanguínea, por eso la capacidad de *L. plantarum* representa un valor sustancial para la salud humana.

E señor, Seulki *et al*, (2018) postularon “*Physiological Característicos and Anti-obesity Effect of Lactobacillus plantarum K10*” en donde exponen al *Lactobacillus plantarum* como un potencial probiótico con efectos hipocolesterolémicos que resultan en disminución sobre el progreso de la obesidad.

En el análisis “*in vivo*” analizaron la actividad antimicrobiana, la adherencia epitelial intestinal, la tolerancia a las bilis y pH, susceptibilidad a los antibióticos, acumulación de lípidos en los adipocitos, inhibición de la lipasa pancreática, α -glucosidasa y α -amilasa. En el modelo “*in vivo*” se utilizaron ratas durante 12 semanas para las mediciones de colesterol y permeabilidad intestinal.

El empleo del modelo “*in vitro*” e “*in vitro*” juegan un papel fundamental en la argumentación de la eficacia y seguridad de *L. plantarum*. En el primer modelo se simulan condiciones de pH ácidos, exposición a sales biliares y la adherencia epitelial, pasos que *L. plantarum* debe lograr enfrentar para demostrar su efectividad en llegar de forma intacta hasta su diana, que normalmente, es el intestino delgado en el caso de esta investigación. Este efecto se acentúa más a nivel biológico en el proceso “*in vitro*”.

La inhibición en la α -amilasa, α -glucosidasa y la lipasa pancreática previenen la obesidad debido como parte de disminución en la absorción intestinal de lípidos. *L. plantarum* logró inhibir la actividad de las enzimas, los resultados son presentados a continuación en la siguiente tabla.

Tabla 14. Reducciones en la actividad de alfa-amilasa, alfa-glucosidasa y la lipasa pancreática a causa de *Lactobacillus plantarum*.

Probiótico	Inhibición de		
	Alfa-amilasa	Alfa-glucosidasa	Lipasa pancreática
Lactobacillus plantarum.	94,66 \pm 4,88	99,78 \pm 0,28	87.40 \pm 1.41

Nota: Elaboración propia (2019).

Otro factor importante en el desarrollo de la obesidad es la diferenciación de los adipocitos a causa de una mayor cantidad de grasa. *L. plantarum* disminuyó la acumulación de lípidos en el tejido adiposo por lo que el aumento en la masa corporal se vio disminuido.

L. plantarum fue susceptible a la mayoría de los antibióticos, se reportó poca sensibilidad para la gentamicina, únicamente mostró resistencia contra la vancomicina resultado esperado debido a su resistencia intrínseca a glicopéptidos. Además, presentó un 20 % de adhesión epitelial

Para el año 2015 Diamond y Ravnskov realizaron una revisión de estudios importantes sobre las estatinas en donde se verifica su eficacia y seguridad. De acuerdo con, los datos presentados por estos autores, los beneficios del tratamiento farmacológico no son realmente los obtenidos en los estudios, debido a una mala interpretación de los resultados.

Durante varios años y como consecuencia de datos expuestos por diversas investigaciones clínicas se ha elogiado a las estatinas por su gran capacidad en la reducción del colesterol y prevención en años posteriores al desarrollo de eventos cardíacos. Parece ser que los datos presentados a la población se han agrandado para mantener su credibilidad. En este momento, se cuenta con un sin número de información sobre efectos “extras” de la utilización de estos medicamentos datos que no reflejan verdaderamente la seguridad porque suprimen los efectos adversos.

Según parece, estos grandes estudios muestran a la población, el riesgo relativo el cuál es una proporción sobre las diferencias encontradas, y acentúa en mejor forma los “beneficios” de su uso. Por ejemplo, un estudio hipotético en el que se divide dos grupos de pacientes uno tratado con estatinas y el otro con placebo que incluye 2000 hombres de mediana edad, en el cual se pretende evaluar el potencial reductor de las estatinas en 5 años en la prevención cardiovascular. Al final del estudio hipotético el 2 % de los pacientes tratados con placebo y el 1 % de los hombres tratados con estatina sufren un infarto agudo de miocardio, por lo tanto, el tratamiento con estatinas ha sido beneficioso para el 1 % de los participantes tratados.

El riesgo absoluto que cuantifica la efectividad del tratamiento en la población de riesgo fue de un punto porcentual y el número necesario por tratar fue de 100, dando como resultado 1 de cada 100 personas se beneficiaron con el tratamiento. Planteado de una forma más sencilla el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio sin tratamiento fue del 98 % y al tomar un medicamento con estatinas todos los días aumentó en un punto porcentual al 99 %.

A la hora de presentar los hallazgos a la población, los investigadores hipotéticos no creen que las personas se sientan impresionadas por una simple mejora del 1 % y por esta razón

una reducción, utilizando una reducción en el riesgo relativo (RRR), que se derivada del riesgo absoluto y se expresa como una proporción, de esta forma las estatinas lograron una reducción en la incidencia de la enfermedad cardíaca en un 50 % porque 1 es el 50 % de 2. En términos prácticos, la mayoría de investigación sobre estatinas representan la reducción del riesgo relativo de tal manera, que la población ve un beneficio en magnitudes más grandes.

Los autores, Diamond y Ravnskov examinaron dos estudios muy conocidos, el estudio “*JUPITER*” y el “*ASCOT-LLA*”. En el primer estudio, se utilizó rosuvastatina y placebo en personas sanas con un aumento en la proteína C-reactiva sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares y niveles elevados de colesterol. El punto primario fue la aparición de un evento cardiovascular mayor, como infarto miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización arterial o muertes por causas cardiovasculares. La duración fue de 1,9 años y se obtuvo un número de sujetos con punto primario de 251 (2,8 %) en el grupo de control y 142 (1,6 %) en el grupo de rosuvastatina.

La reducción en el riesgo absoluto fue de 1,2 %. El beneficio con respecto al número de ataque cardíacos fatales fue de 0,76 % para el grupo de control versus 0,35 % en el grupo con estatinas. Esto significa que para el caso de la CHD mortal y no fatal, menos de la mitad del 1% de la población tratada (0,41 %) se benefició con el tratamiento de rosuvastatina. A pesar de este resultado los directores de la investigación reportaron un beneficio en más del 50% en evitar un ataque cardíaco fatal, porque 0,41 es 54 % de 0,76.

De esta forma, la población se vio impresionada con una reducción del 54 % en los ataques cardíacos mediante el tratamiento de estatinas, cuando el efecto real fue menor al 1 %. En cuanto a los efectos adversos, según el informe de este estudio no se reportaron efectos adversos graves en el grupo experimental, sin embargo, en este grupo existieron 270 casos nuevos de diabetes. Indudablemente la aparición de este efecto adverso grave se representó en cifras relativas.

Situaciones similares en los estudios ASCOTT-LLA en el cual se estimaba una duración de 5 años, pero este se suspendió a los 3,3 años y se estimaron las reducciones con el riesgo relativa. Asimismo, los pacientes con mayor riesgo, es decir aquellos con enfermedades cardiovasculares establecida o con antecedentes de eventos cardíacos no tuvieron reducciones significativas. En el estudio británico “*HPS*” con 5 años de duración y más de 20,000 adultos

de 40 a 80 años con evidencia previa de enfermedad cardiovascular o diabetes. Este estudio se consideró como la primera evidencia directa de que la terapia para reducir el colesterol reduce el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares por al menos un tercio.

Sorprendentemente se encontró que el 26 % de todos los sujetos elegidos para participar en el análisis se retiraron durante el primer mes de la iniciación formal del estudio y no se proporcionó información de su salida, una explicación probable puede ser que no toleraran los efectos adversos del medicamento.

Estos datos deben ser interpretados con cautela puesto que una reducción en la muerte del 2 % de población podría hacer una diferencia sustancial si las estatinas no tuvieran tan fuertes efectos adversos para la salud. No obstante, los efectos adversos si son sustanciales, incluidos aumento en la tasa de cáncer, cataratas, diabetes, deterioro cognitivo y trastornos musculoesqueléticos.

Las estatinas deben ser presentadas a la población a través de cifras verdaderamente reales y a través de reducciones absolutas y proporciones que estratifican la utilización de estatinas en un sin número de ocasiones. Los resultados son consistentes con la reducción en la prevención cardiovascular en todos los estudios, pero no en las cifras ampliadas en las que se dan a conocer. El principal efecto de esta información, el gran índice de automedicación por parte de la población. Ocurre muchas veces cuando algún familiar con riesgo cardiovascular, niveles altos de colesterol o situaciones particulares que verdaderamente ameritan su uso, recomienda a otro familiar que tal vez se encuentra sano o con una elevación parcial de algún factor a los que las estatinas son candidatos para disminuir.

A razón de esto es necesario un verdadero conocimiento sobre la seguridad de las estatinas que la mayoría de la población ignora o cree no es a causa de las estatinas. El tratamiento con estatinas debe ser realmente valorado y recomendado en pacientes que sí lo requieran y no en los que se cuente con otras alternativas las cuales no se toman en cuenta por el prestigio de las estatinas.

Gui-jun en el 2017 publicaron un metaanálisis llamado *“Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis”* en el que se revisaron los cambios en

los perfiles lipídicos, se evaluó la sensibilidad a la insulina, la inflamación y los efectos secundarios del tratamiento con estatinas.

La información se tomó de los estudios más relevantes hasta diciembre del 2016, la búsqueda se limitó a ensayos controlados aleatorios (ECA), no aleatorios o ensayos aleatorios realizados en seres humanos o mamíferos.

Como objetivo principal, estos investigadores evaluaron la eficacia y la seguridad de las estatinas en paciente con dislipidemia, en combinación con ejercicios para producir una mejor respuesta sobre la inflamación y la insulina. El segundo objetivo era comparar la combinación de estatinas con el entrenamiento físico crónico para observar alteraciones sobre los efectos adversos.

Los datos revelaron que la adicción de ejercicios a la terapia con estatinas disminuye los niveles de LDL, en mayor proporción que el tratamiento por sí solo. No se reportan, cambios sobre los niveles HDL con base a la combinación, ni tampoco algún efecto significativo sobre el infarto de miocardio, el ictus o procedimientos de revascularización en pacientes que recibieron el tratamiento. Otros estudios revelaron que la combinación entre estatinas y el ejercicio mejoró el perfil de los lípidos, además que existía cierta regresión de la placa coronaria debido al aumento del colesterol HDL en el suero.

El tratamiento con estatinas se encuentra asociado con varios efectos adversos, entre esos los trastornos relacionados con los músculos. Los resultados de este metaanálisis sobre la seguridad de las estatinas muestran que un ejercicio agudo podría exacerbar las molestias musculares referidas durante el tratamiento. Sin embargo, el entrenamiento físico moderado antes del tratamiento con estatinas contrarresta el efecto adverso inducido por las estatinas en el músculo esquelético.

En consecuencia, de este hecho, los pacientes con colesterol alto bajo tratamiento con estatinas pueden llevar a cabo tres días por semana de actividad física aeróbica moderada combinándose con ejercicios de resistencia. Es importante, que los pacientes efectúen el entrenamiento de acuerdo con su capacidad, tomando en cuenta si existe algún compromiso cardiaco o cualquier otra circunstancia que impida una correcta ejecución de estos.

Otro dato de importancia consiste en el compromiso que parece ejercer el uso de estatinas sobre la cantidad máxima de oxígeno que puede transportar el organismo por minuto ($VO_{2\text{máx}}$).

Parece ser que la actividad física aumentó el VO₂máx en pacientes consumidores de estatinas, cabe mencionar que este parámetro es un significativo indicador clínico en pacientes con rehabilitación cardíaca y se encuentra estrechamente relacionado con la mortalidad cardiovascular.

Aunque, no se encontraron suficientes datos que pudieran demostrar la eficacia de la actividad física sumado al consumo de estatinas sobre diversos parámetros fisiológicos, se sabe bien que el sedentarismo es un factor predisponente a la obesidad y todas las patologías cardíacas implicadas. El soporte de estudios que planteen la disminución de efectos adversos por las estatinas proporciona un efecto alentador, debido a que actualmente los efectos adversos ocasionados por las estatinas batallan polémicamente su uso.

Desde ese punto de vista parece razonable y beneficioso la combinación de estatinas y ejercicio, ya que, no solo se estaría disminuyendo los efectos adversos, se estarían atacando y evitando varias enfermedades que suelen estar relacionadas como la obesidad y las enfermedades del corazón.

También, Thanassoulis *et al*, (2015) realizaron un estudio clínico sobre la individualización de los pacientes necesitados de estatinas, nombrado “*Individualized Statin Benefit for Determining Statin Eligibility in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease*”.

Se utilizan una muestra de 2134 pacientes estadounidenses con niveles de LDL-C ≥ 70 mg /dl, quienes son aptos para recibir estatinas en la prevención cardíaca primaria. Con base a, sus factores de riesgo se hizo una estimación sobre los 10 años previstos para cada individuo en base a la reducción del riesgo absoluto. La elección de la estatina se dio aplicando el criterio de riesgo cardiovascular pronosticado para la elegibilidad de estatina (es decir, $\geq 7,5$ % de riesgo de 10 años y LDL ≥ 70 mg / dL) de las 2013 directrices ACC / AHA, y se eligió una potencia media para la cual se espera una reducción en el 40 % en los niveles de colesterol.

Tabla 15. Características de los individuos elegidos para el estudio.

	Total	Blanco		No blanco	
		Mujer	Hombre	Mujer	Hombre
Numero	2134	196	185	921	832

Predicción del riesgo a 10 años (%)	71.8	3.8	3.2	35.1	29.7
Edad	52.3	51.1	51.0	52.7	52.2
C-LDL (mg/dl)	123.7	117.5	121.4	122.9	125.6
ApoB, mg/dl	95.2	90.2	94.8	93.3	98.0
Colesterol total mg/dl	205.6	199.4	199.2	209.0	202.9
Proteína C-reactiva (mg/dl)	1.74	2.41	1.72	1.83	1.58
Presión sistólica mmHg	121.1	126.6	129.0	118.6	122.5
Tratamiento hipertensión (%)	18.5	32.7	18.2	18.9	16.1
Fumadores (%)	20.1	20.6	34.6	17.4	21.7

Nota: Thanassoulis *et al* (2016) p.3.

Lo que estos autores pretendían con la estratificación de la muestra de pacientes obtenida, fue representar a la población estadounidense con esos mismos factores de riesgo y ver cuanta cantidad de la población necesitaba ser tratado con estatinas y si existía un aumento en efectividad o seguridad de las estatinas al individualizarlas de acuerdo a cada paciente.

Según los resultados encontrados por estos, el inicio de un tratamiento con estatinas en individuos con un riesgo bajo proporciona en un beneficio clínico a corto y medio plazo. La proyección del riesgo cardiovascular de más de 10 años, se esperaría que el tratamiento de este

grupo de bajo riesgo prevenga un adicional de 266 508 entre los que se incluye el infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular de carácter mortal o no mortal.

Un enfoque individualizado en la utilización de las estatinas de acuerdo con el número de factores de riesgo y la afectación de estos en cada paciente permitirían una mejor escogencia en el tipo de estatinas y debido a que este tratamiento sería específico de acuerdo con las necesidades de cada individuo se esperaría que la seguridad y eficacia mejoren para cada paciente, debido a que muchas veces los beneficios esperados principalmente en el nivel de colesterol no se dan. Esta falta de efectividad podría ser como consecuencia de que los valores calculados se encuentran establecidos con una población general y no con la necesidad específica de cada individuo.

El autor, Prieto (2001) indica que al evaluar el efecto tóxico muscular de las estatinas se observa una dosis/concentración plasmática dependiente, como se ha demostrado cuando se combinan estatinas con inhibidores del sistema microsomal hepático citocromo P450. El sistema del citocromo P450 (CYP) es el principal responsable del metabolismo hepático de las estatinas, exceptuando la lovastatina, atorvastatina y cerivastatina quienes son metabolizadas por la isoenzima CYP3A4. (p.1)

Cuando se encuentra algún inhibidor del citocromo P450, ocasiona un aumento en la concentración plasmática de las estatinas. Concentraciones aumentadas les permiten a las moléculas de las estatinas depositarse en tejido que no son su diana farmacológica y en cantidades mayores. Las estatinas hidrofóbicas como lovastatina y simvastatina tiene mayor capacidad para atravesar las membranas biológicas. (p.1)

También los investigadores, Furuya y Piedra (2015) realizaron una examinación de cinco estudios en donde se evalúa el riesgo inducido por las estatinas en desarrollar diabetes mellitus una vez iniciado el tratamiento. Los dos investigadores manifiestan desacuerdo con el porcentaje elevado sobre el riesgo relativo de diabetes propuesto por otro científico al analizar los mismos estudios. Expresaron su descontento sobre la utilización de riesgos relativos, ya que como se mencionó anteriormente, amplifica el riesgo sobre el valor real.

El principal hallazgo de los cinco estudios era un aumento en el desarrollo de diabetes cuando se pasaba de una estatina de potencia moderada a una de alta potencia. Para este nuevo análisis se utilizó el riesgo relativo calculado a partir de otro método diferente.

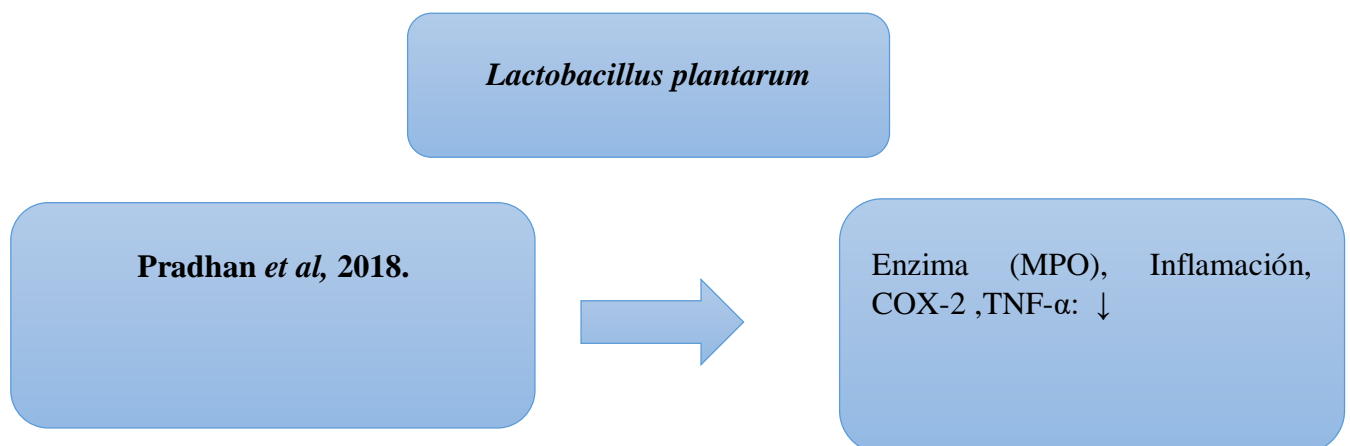
Los cambios en el nuevo estudio se compararon mediante el riesgo relativo con el metaanálisis anterior para verificar porcentajes. La estimación del riesgo relativo de aparición cuando los pacientes son trasladados de moderada a intensa-estatina fue de 0.9 %, porcentaje que se le aleja del 12 % reportado en el estudio anterior.

El beneficio cardiaco establecido con estatinas de alta intensidad no puede ser compensado en base a las preocupaciones de la diabetes. Es importante mencionar el beneficio sobre el endotelio vascular que va más allá de la disminución en el colesterol, beneficio que se encuentra establecido incluso durante el cambio de estatinas de moderada intensidad a las de alta intensidad.

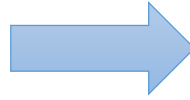
Comparación de la efectividad y seguridad de *Lactopacillus plantarum* y estatinas.

En este último aparato del capítulo V, se realizará una comparación entre *Lactobacillus plantarum* y estatinas, en relación con su seguridad y efectividad, sin embargo, es importante mencionar que no se encontró ningún estudio que comparará estos dos parámetros como tal. Este hecho puede ser consecuencia de la reciente investigación de los probióticos y específicamente *L. plantarum* en la prevención cardiovascular. No obstante, se hará uso de los datos encontrados en estudios separados para ambos productos y se compararán con la finalidad de obtener un panorama más claro.

Figura 17. Eficacia de *Lactobacillus plantarum* y Estatinas



Costabile et al, 2017



Óxido nítrico: ↑
Angiotensina 2: ↓
Endotelina: ↓

Yang et al, 2015.



Óxido nítrico: ↑
Angiotensina 2: ↓
Endotelina: ↓

Estatinas

Segura, Vinyoles, 2005.



Reducción de:
-Colesterol LDL: 1,09mmol/l.
-Mortalidad: 12% para cada mmol/l de LDL.
-Coronariopatía: 1%

Machado *et al*, 2016

Reducciones

**Grupo 1 alto riesgo cardiovascular meta C-
LDL<100 mg/dL: sí en el 43.4%.**

**Grupo 2 riesgo moderado meta C-
LDL<130mg/dL: sí en 55%.**

**Grupo 3 con riesgo bajo meta C-
LDL<160mg/dL: sí en 50%.**

**Grupo 4 riesgo muy bajo meta: C-
LDL<190mg/dL: 40.7%**

García *et al*, 2011

Pacientes hospitalizados por un
síndrome coronario agudo (SCA)
con o sin elevación del segmento
ST: reducción del 16% en la
mortalidad.

Nota: Elaboración propia (2019).

La figura superior muestra variados parámetros tanto para *Lactobacillus plantarum* como para las estatinas que hacen evidente su efectividad. Se observa, cómo ambos tratamientos reducen sustancias involucradas en procesos de inflamación, colesterol, obesidad y otros factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

Ahora bien, al comparar directamente, la efectividad de *L. plantarum* contra las estatinas se nota como ambos comparten una variedad de factores relacionados con sus mecanismos, y especialmente, los dos tienen como objetivo principal la reducción del colesterol sérico.

Según, los parámetros establecidos para *L. plantarum* sus propiedades efectivas deben ser comprobadas a través de análisis “*in vitro*” e “*in vivo*”. Durante el desarrollo de esta investigación, se ha indicado diversos análisis de esta clase en humanos y animales. Al demostrarse que *L. plantarum* puede sobrevivir a las condiciones fisiológicas y llega con número viable de microorganismos al intestino, se encuentra listo para ejercer sus beneficios y así puede ser catalogado como efectivo. Sin embargo, al confrontarse con las estatinas el número de experimentación con el probiótico es claramente menor, por razones obvias como un mayor número de años por parte de las estatinas en el mercado.

Es probable que las estatinas tengan un mayor número de estudios clínicos en seres humanos no solo en prevención cardiovascular sino en una gran gama de enfermedades en las que se estudia sus beneficios, por lo que sus parámetros de absorción, liberación, distribución, eliminación, efectos adversos y toxicidad se encuentran mejor documentados.

Si bien es cierto *L. plantarum* es un tratamiento precoz en la prevención cardiovascular, muestra una correlación positiva con las estatinas en base a que actúan sobre el principal factor de riesgo de un conjunto de enfermedades graves y de afectación mundial. Y si las estatinas han sido tan efectivas por disminuir este parámetro, *L. plantarum* presenta efectos similares. La siguiente figura ilustra los niveles de colesterol LDL y total en pacientes colombianos con alto riesgo cardiovascular entre el año 2012-2013, y su reducción porcentual.

Tabla 16. Reducciones de colesterol total y LDL en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Medicamento hipolipemiente	C-total inicial	Rango inicial	C-total final	Rango final	Reducción neta	% reducción
Atorvastatina media±DE (mg/dL)	179.8±49.5	86-423	159.1±38.0	92-375	20.7±19.5	11.5
Lovastatina media±DE (mg/dL)	200.2±62.1	102-578	176.0±39.9	97-239	24.2±22.2	12.0
	C-LDL inicial	Rango inicial	C-LDL final	Rango final	Reducción neta	% reducción
Atorvastatina media±DE (mg/dL)	103.7±48.2	31-341	81.9±31.2	30-257	21.8±17.0	21.0
Lovastatina media±DE (mg/dL)	118.5±41.7	36-223	92.7±43.8	22-196	25.8±2.1	21.6

Nota: Machado *et al* (2016) p.4.

Otro punto importante radica en el tiempo necesario para demostrar una verdadera reducción sobre los eventos cardiovasculares, debido a que la gran mayoría son trastornos crónicos y duran para toda la vida. Esta efectividad se encuentra bien demostrada para las estatinas, como se ilustra en la figura 17. *L. plantarum* si posee estudios en seres humanos, pero no tiempos prolongados que realmente midan su afectación sobre los trastornos cardiovasculares, suceso que en parte es resultado del poco tiempo de uso en trastornos cardiacos. Pero la hipótesis de sus beneficios sobre factores de riesgo fundamentales en la enfermedad cardiaca se encuentra bien sustentados.

Finalmente, la evidencia aquí presentada resulta en buenos porcentajes sobre la efectividad de ambos, y desde una perspectiva crítica la utilización de estatinas en combinación con *Lactobacillus plantarum* podría resultar en efectos potencialmente beneficiosos.

Tabla 17. Comparación de la seguridad de *Lactobacillus plantarum* y estatinas.

<i>Lactobacillus plantarum</i>		Estatinas	
Autor	Efecto	Autor	Efecto
Yang <i>et al</i> , 2015.	-No traslocación bacteriana. -No cambios en la morfología de los órganos.	Segura y Vinyoles, 2005.	Baja incidencia de rabdomiólisis: 0.23% en 39 884 pacientes
Jeun <i>et al</i> , 2009.	-Aspartato transaminasa: ↓ -Alanino aminotransferasa: ↓	Furuya y Piedra, 2015	0.9 riesgo de diabetes mellitus.
Huang, <i>et al</i> , 2013.	Sensibilidad a los antibióticos. (Excepto vancomicina)	FDA, 2012.	-daño hepático poco común e imprevisible. -daños cognitivos reversibles y leves.

			-nivel Más alto glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c).
--	--	--	---

Nota: Elaboración propia (2019).

El tema de seguridad es controvertido en ambos casos, y la examinación de los datos se debe realizar con cautela. Actualmente, han surgido a la luz, algunos efectos adversos graves a causa del tratamiento con estatinas, que han puesto en duda la utilización de estatinas en prevención cardíaca primaria o, en otras palabras, en personas con factores de riesgo definidos, pero sin antecedentes de eventos cardiacos graves.

Existe evidencia que sugiere a la diabetes mellitus como un efecto adverso desarrollado en pacientes sanos durante el tratamiento con estatinas a mediano plazo. No obstante, la Food and Drug Administration o FDA, sigue considerando los beneficios cardiovasculares de las estatinas por encima de los riesgos reportados recientemente. La FDA ha examinado diversos informes sobre hepatotoxicidad que han resultado en hospitalizaciones, que han establecido la toxicidad hepática como un riesgo putativo del tratamiento.

Otros investigadores, sugieren a las estatinas como factores desencadenantes de hemorragias cerebrales, aún se analizan más datos que permitan establecer específicamente la relación entre este evento y las estatinas.

La evidencia existente sobre el perfil de seguridad de las estatinas, muestra como después de siete años de uso los resultados son alentadores. Varios estudios han demostrado efectos adversos muy similares entre grupos tratados con estatinas y el grupo de placebo. A la luz del problema es vital que estos eventos sean aclarados lo antes posibles y que el riesgo sea escatimado sobre el riesgo absoluto, no sobre proporciones para así esclarecer de mejor forma el papel de las estatinas.

Aún con estos reportes negativos está claro que las estatinas siguen siendo los fármacos preferidos para el tratamiento de dislipidemias y sus efectos sobre los eventos cardíacos siguen

manteniendo niveles significativamente positivos. Aquí se ha demostrado que la complementación de estatina con actividad física resulta en la reducción de efectos adversos.

Con respecto a la seguridad de los probióticos este parámetro se encuentra delimitado prácticamente por la clasificación realizada por la FDA y EFSA. *L. plantarum* se encuentra reconocido como un microorganismo GRAS (*Generally Recognized As Safe*) y QPS (*Qualified Presumption of Safety*), por ambas organizaciones.

En todos los artículos aquí analizados, no se reportan efectos adversos atribuibles al consumo directo de *L. plantarum*. Este probiótico también cumplió otras especificaciones establecidas por la FAO/OMS como lo son las pruebas “*in vivo*” e “*in vitro*” en animales y humanos, donde se pudiera desarrollar algún tipo de toxicidad hepática, pero tampoco se reportó ningún evento, por el contrario, los efectos ocasionados por *L. plantarum* sobre el hígado proporcionan beneficios al huésped.

Las más grandes preocupaciones en lo que concierne a la seguridad del probiótico, fueron los cuadros de infección bacteriana por traslocación de estas y también la resistencia a la vancomicina. En el desarrollo de esta investigación se ha proporcionado evidencia que permite sugerir cambios en su estructura química, dando paso a una sensibilización sobre la vancomicina, aunque hasta el momento no se ha desarrollado ningún modelo específico para dicha transformación.

Por otro lado, la inquietud restante sobre los cuadros de infección ocasionados por *L. plantarum* también se evaluó en esta investigación sobre individuos inmunosuprimidos, quienes presentan mayor índice de afectación bacteriana. No se obtiene, infección bacteriana por esta bacteria. Con base a estos argumentos *L. plantarum* se considera una bacteria segura.

No obstante, la evidencia preliminar sugiere que todos los microorganismos considerados como GRAS se deben utilizar con cautela, especialmente en aquellos individuos inmunocomprometidos o alguna enfermedad establecida.

En febrero del 2012, la FDA notificó el riesgo de desarrollar diabetes en relación con el uso de estatinas, dando paso así, a una serie de comentarios y controversias sobre los pasos a seguir en

pacientes con riesgo de diabetes que necesitan ser tratados con estatinas. Diversos estudios exhiben la relación entre diabetes y estatinas.

Un estudio llamado “*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): Additional Perspectives on Tolerability of Long-Term Treatment With Lovastatin*”, realizado en el 2001, analizó un grupo de pacientes no diabéticos contra un grupo de pacientes diabéticos. Ambos grupos fueron tratados con lovastatina, el estudio concretó una reducción en el riesgo cardiovascular global de un 37% en el caso de pacientes no diabéticos frente a un 43.2% en pacientes diabéticos en la prevención primaria cardiovascular. (pp.1-2)

Este análisis afirma el beneficio cardiovascular en prevención primaria para los pacientes aún existiendo diabetes ya establecida. Sin embargo, las reducciones registradas no poseen en magnitud gran diferentes y es aquí donde la controversia se mantiene. Cabe recalcar, que como se ha mencionado durante el transcurso de esta investigación la sola disminución de un 1% en eventos cardiovasculares en pacientes con un riesgo elevado, ya es un resultado beneficioso sobre la mortalidad total causada por los distintos eventos cardiovasculares. Equivalentes resultados se tuvieron en un estudio que evaluó la prevención secundaria, pero con Simvastatinas, en el cuál los diabéticos redujeron el riesgo en un 50% en contraste con el 32% en los pacientes que no tenían diabetes.

Es de gran importancia mencionar, el cambio en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular sobre los pacientes diabéticos. Los datos clínicos expuestos en estudios realizados en pacientes diabéticos que utilizan estatinas indican que el riesgo cardiovascular de 1.0 en pacientes no diabéticos sube a un 2.8 en diabéticos recientemente diagnosticados, a 3.7 después del diagnóstico y a un 5.0 en diabéticos ya conocidos. (Bastías, Novik, Ceriani, 2012, párr.5)

A través de estos aumentos en la frecuencia de eventos cardiovasculares sobre los pacientes que sean diagnosticados como diabéticos o que se encuentren en etapas previas al desarrollo de diabetes se justifica la administración de estatinas en ambos casos. A pesar que los pacientes pre diabéticos tengan un mayor riesgo de progreso sobre la diabetes al utilizar las estatinas en dosis altas, se requiere la utilización de estas con la finalidad de apaciguar el aumento presente sobre el riesgo cardiaco, este hecho se tiene en consideración actualmente para la indicación de estos fármacos.

Un estudio llamado “WOSCOPS” publicado en año 2001 establece que la administración de 40mg/día de pravastatina se asocia con una disminución del 30% en el riesgo de desarrollar diabetes, no obstante este beneficio se ha visto opacado por las recientes investigaciones sobre la diabetes como efectos secundario de la terapia con estatinas.

El informe brindado por la FDA incluye diversos análisis realizados en años previos y otras imputaciones manifestadas por diversos profesionales, entre los que destacan un análisis de Culver *et al*, en donde las evidencias afirman un mayor riesgo de desarrollar diabetes en mujeres postmenopáusicas, e indican también que este efecto tiene relación con efectos similares del uso concomitante de estatinas y otros fármacos. (p.2)

El resultado del estudio JUPITER asoció la utilización de la Rosuvastatina con la aparición de diabetes, comparado con aquellos pacientes que tenían los mismos factores de riesgo de diabetes y no recibieron la estatina. No obstante, los investigadores mencionan la posibilidad de un mayor número en el desarrollo de diabetes como parte de una anticipación en su aparición más que un aumento real a causa del uso de Rosuvastatina, además de la larga duración que tuvo el estudio.

Los investigadores Sattar y colaboradores en el año 2012, mostraron que las dosis altas de estatinas incrementaron el riesgo de diabetes comparado con dosis moderadas, este estudio brinda evidencia de la asociación dosis dependiente para simvastatina y atorvastatina en el desarrollo de diabetes. Otro dato importante determinado por estos investigadores consiste, en un mayor número de pacientes ancianos en el subgrupo consumidor de estatinas afectado por el aumento de diabetes, siendo el índice de masa corporal (IMC) y los cambios en las concentraciones de LDL-C factores sin relevancia. (pp. 3-4)

La evidencia presentada por los anteriores investigadores refleja, como existe una marcada aparición en pacientes que poseen varios factores que predisponen el desarrollo por sí solo de diabetes, y, por tanto, la administración de las estatinas proporcionaría un impulso adicional basándose en un suceso que tenía alta probabilidad de suceder.

Otros expertos han explicado como las estatinas afectan los adipocitos, células imprescindibles en el metabolismo glucídico. Se ha demostrado que Atorvastatina afecta el crecimiento de los adipocitos y la expresión de SLC2A4 (transportador de la glucosa 4) al inhibir la

biosíntesis de isoprenoide, quien regula los GLUT 4, y así afecta la tolerancia a la glucosa. Este hallazgo concuerda con los efectos pleiotrópicos de las estatinas, quienes al inhibir otras cadenas derivadas de mevalonato ocasionan efectos positivos o bien sea, negativos. (Bastías, Novik, Ceriani, 2012, párr.16)

Este estudio muestra como el efecto negativo de las estatinas constituye un efecto de “clase”, es decir, existe una probabilidad que compromete a todos los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, aunque no se descarta que pueda existir algunas diferencias específicas de acuerdo a cada cual.

Ridker *et al* (2012), realizaron un análisis del estudio JUPITER en relación al riesgo de diabetes y beneficios cardiovasculares con el uso de Rosuvastatina en la prevención primaria. Dividieron los pacientes en dos grupos, pacientes con factores de riesgo al inicio de la investigación como lo eran: intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad o hemoglobina glicosilada mayor a 6% y aquellos pacientes sin factores de riesgo. Como era de esperar, se dio un mayor número en la aparición de diabetes en el grupo con riesgo, ahora bien, al mismo tiempo de un 28% en la aparición de diabetes, se dio un 39% de reducción en los eventos primarios y la mortalidad, además de un 36% en la reducción del trombo embolismo venoso, y un 17% en la reducción de la mortalidad total. Estos científicos destacaron como en el grupo de factores de riesgo se evitaron 134 eventos y muertes por cada 54 casos de nuevos diabéticos. (pp. 4-5)

Según Bastías, Novik y Ceriani (2012), la frecuencia de un evento diabético es mayor que un evento cardiovascular y las investigaciones hasta ahora realizadas que implican el uso de estatinas con la aparición de diabetes, son principalmente basados en análisis de datos sobre estudios ya realizados, o el reporte de efectos adversos. Estos estudios no contemplan la influencia de otras terapias concomitantes con las estatinas sobre los niveles de glicemia, como sería el caso de pacientes que usan diuréticos tiazídicos o beta bloqueadores que pueden incrementar los niveles de glicemia. (p.4)

Lo anterior mencionado por los investigadores es un punto de gran importancia, ya que las investigaciones que han destacado este efecto secundario no brindan información específica y definida para la aparición de la diabetes, más bien corresponden a la utilización de la terapia estatínica en la reducción del riesgo cardiovascular. Las investigaciones sobre nuevos casos de

diabetes a causa de las estatinas deben delimitar de forma específica todas las variables por ser estudiadas, por ejemplo, la glicemia inicial y final en los pacientes, terapias farmacológicas administradas al mismo tiempo que las estatinas y una definición específica sobre la forma en la que se diagnosticaría la diabetes. Lo último mencionado se basa en el hallazgo de algunas investigaciones para las cuales bastaba el diagnóstico del médico tratante sin parámetros específicos para dicho fin.

Bastías, Novik, Ceriani (2012), indica que aún no se encuentra completamente clara la etiología por la cual las estatinas inducen la aparición de diabetes. Principalmente se debe a la gran variación que han demostrado los estudios experimentales en variables como la secreción de insulina y en la sensibilidad o la posible influencia de la inflamación muscular o miopatía en los niveles de glucosa, hecho que pudiera ser la punta del iceberg del gran efecto pleiotrópico. (p.3)

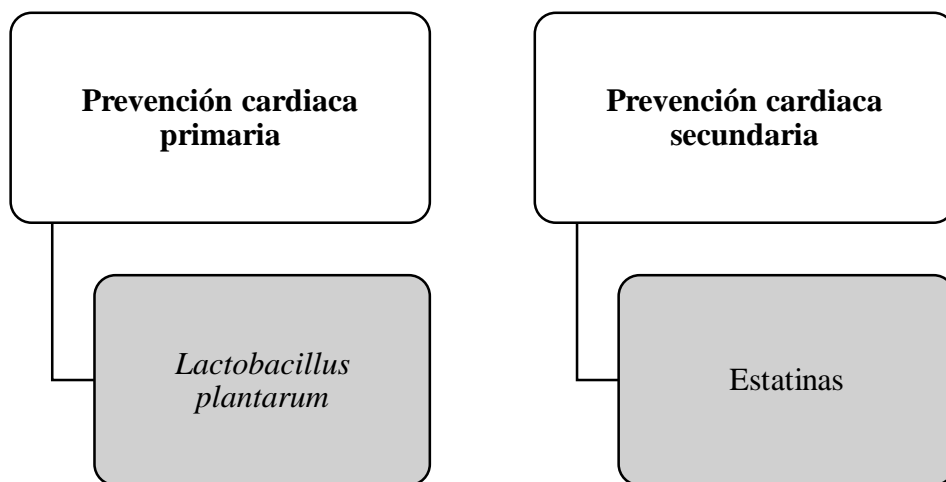
La falta de información clara y concisa explica como el desarrollo de la diabetes sigue siendo superado por el beneficio cardiovascular que proporcionan las estatinas en la prevención secundaria. Ciertamente el gran debate permanece los pacientes con bajo riesgo cardiovascular, es decir con pocos factores de riesgo, en comparación con aquellos pacientes que ya han sufrido algún episodio cardiovascular. En pacientes obesos con historia familiar de diabetes, pero sin otros factores de riesgo coronario que tiene un significativo riesgo de desarrollar diabetes y no enfermedad cardiovascular a mediano plazo. En pacientes que reúnan las características mencionadas previamente, se deben tomar precauciones para el uso de estatinas solo en la prevención cardíaca primaria, por tanto, se deben monitorear constantemente los indicios de la aparición de diabetes junto con el riesgo global individual para decidir la indicación de una estatina.

Es en este escenario donde la utilización de *Lactobacillus plantarum* parece posicionarse como la ideal. En la mayoría de casos los pacientes candidatos para la prevención cardíaca primaria, tienen concentraciones elevadas de colesterol y obesidad. El principal efecto de la bacteria es la reducción en los niveles de colesterol sérico, por lo que su utilización parece afectar de forma absoluta el riesgo cardiovascular de los pacientes. Aquellos que se encuentren en etapas pre diabéticas, o bien acumulen varios factores para el desarrollo de diabetes con bajo riesgo cardiovascular a mediano plazo, la implementación de *L. plantarum* afectaría de forma beneficiosa los eventos cardiovasculares, además de la mejora en la sensibilización a la insulina por lo que

también ejerce un beneficio sobre la aparición de la diabetes, o viéndolo de otro modo, no propiciaría la aparición de diabetes.

L. plantarum también mejora otros factores que pudiesen estar presentes en estos pacientes, como la inflamación asociada con aterosclerosis, aumento de sustancias vasodilatadoras y disminución de sustancias vasoconstrictoras que ocasiona aumentos en la presión arterial y finalmente conducen a hipertensión, otro factor presente en la prevención primaria.

Figura 18. *Lactobacillus plantarum* y Estatinas en la reducción del riesgo cardiovascular.



Nota: Elaboración propia (2019).

En los últimos años muchos investigadores han determinado el papel de *Lactobacillus plantarum* sobre el riesgo cardiovascular, por tanto, una considerable cantidad de literatura científica respalda la utilización de este probiótico en la prevención cardiovascular. Ahora bien, como resultado de una mayor ambigüedad de las estatinas en comparación con *L. plantarum*, las estatinas tienen un gran número de estudios clínicos en seres humanos que los hace fármacos por excelencia en la disminución de colesterol alto.

Normalmente los pacientes que se encuentran clasificados en la prevención cardiovascular secundaria, poseen gran cantidad de factores de riesgo, aparte de que ya han sufrido algún episodio cardíaco. Por esta razón se requiere de un tratamiento más agresivo y con la necesidad de obtener beneficios casi inmediatos, por lo que la administración de fármacos hipolipemiantes se debe da

con extremada cautela y sobre fármacos que hayan demostrado a través de diversos estudios su gran eficacia y seguridad.

Una buena cantidad de estos pacientes son adultos de edad avanzada, con múltiples patologías, enfermedades cardiovasculares establecidas, con diabetes o en donde la aparición de diabetes no significa un factor estrictamente grave como sí lo sería un segundo infarto agudo al miocardio. Por esta razón, la utilización de las estatinas se hace imprescindible en ellos, y la aparición de efectos adversos sigue estando por debajo del efecto beneficioso aportado por los fármacos.

En el caso de los pacientes clasificados en la prevención cardíaca primaria, existe una importante preocupación por prevenir eventos cardíacos sin descuidar el avance de otros factores de riesgo que terminen empeorando la salud global del paciente. Es aquí donde los efectos secundarios de las estatinas se vuelven más significativos y por eso la alternativa terapéutica que ofrece *L. plantarum* rectifica su importancia. No se han demostrado efectos negativos, sobre aumentos en el desarrollo de ninguna patología por parte del probiótico, más bien, algunos estudios han evaluado la seguridad de *L. plantarum* en individuos inmunocomprometidos o con patologías establecidas como la diabetes y no se han encontrado exacerbaciones de ningún tipo sobre las patologías o infecciones bacterianas oportunistas.

En conclusión, lo anterior mencionado se concretó en base a lo estudiado en esta investigación. También se plantea como la utilización concomitante entre *L. plantarum* y Estatinas puede ocasionar un efecto potenciado sobre los niveles de colesterol y así prevenir futuros ataques cardiovasculares. Ambas terapias han demostrado ser eficaces en la reducción del colesterol y otros factores asociados con la aparición de patologías cardíacas.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo se dedica a la exhibición de conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis realizado en toda la investigación y las consecuencias encontrados de acuerdo con el objetivo general y tres específicos que dan propósito a la indagación de información. La definición de tales desenlaces se hace de forma específica y puntual de acuerdo con cada objetivo planteado.

Identificar el mecanismo por el cual *Lactobacillus plantarum* disminuye el riesgo cardiovascular.

L. plantarum posee diversos mecanismos de acción que le permiten disminuir el riesgo cardiovascular, como consecuencia de acciones complementarias entre estos que acceden a un efecto acentuado sobre los principales biomarcadores de la enfermedad cardiovascular.

L. plantarum posee una actividad positiva para la enzima hidrolasa de sales biliares (BSH) según los estudios examinados en esta investigación, la desconjugación, de sales biliares se plantea como el principal mecanismo reductor de colesterol.

L. plantarum afecta diversas vías fundamentales mediadoras de la síntesis, absorción y eliminación de colesterol, activación de la inflamación, adipogénesis y síntesis de energía convirtiéndolo en un producto de interés cardiovascular.

Describir la efectividad y seguridad de *Lactobacillus plantarum* y estatinas en la prevención cardiovascular.

Lactobacillus plantarum y estatinas presentan mayor efectividad en la prevención cardiovascular mediante la reducción de niveles séricos de colesterol, destacando que éste es el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

Las estatinas se siguen considerando como los fármacos con mayor efectividad en el tratamiento de las dislipidemias y son los fármacos más prescritos para este fin.

Lactobacillus plantarum consiste en una alternativa con alta efectividad en la disminución de niveles de colesterol alto, obesidad, inflamación quienes juntos alteran la incidencia de las enfermedades cardiovasculares.

Las estatinas aún cuentan con perfiles seguros según la FDA y a pesar del gran número de efectos adversos reportados recientemente, estas inquietudes no son proporcionales a los grandes beneficios a nivel cardiaco en la prevención y disminución de incidencia de ellas.

Lactobacillus plantarum es un bacteria ácido-láctica considerada como segura para la utilización con fines medicinales, no se han reportado efectos adversos ni tampoco ningún indicio de toxicidad o traslocación bacteriana.

Comparar la efectividad y seguridad de *Lactobacillus plantarum* versus el grupo farmacológico estatinas.

Las estatinas tienen mejores reportes clínicos sobre su efectividad y seguridad a nivel cardiovascular en seres humanos, por tanto, poseen un mayor número de efectos beneficiosos reportados.

Lactobacillus plantarum posee una afectación similar en los parámetros regulados por las estatinas, por lo que tentativamente, puede ejercer una efectividad muy similar a la de las estatinas.

Las estatinas cuentan con reducciones documentadas para las enfermedades cardiovasculares que se reflejan en datos de morbilidad por ataques al corazón, en contraste *L. plantarum* posee mayor evidencia sobre la disminución de factores de riesgo cardíacos.

Recomendaciones

Profesionales, tanto médicos, como farmacéuticos deben informarse mejor sobre los efectos beneficiosos de *Lactobacillus plantarum* en la prevención de dislipidemias, obesidad, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares a fin de ofrecer nuevas alternativas a los pacientes menos costosas y sintéticas.

En futuras investigación, se debe cuantificar de mejor forma todos los parámetros por lo cuales *Lactobacillus plantarum* ejerce sus efectos cardiacos, con la finalidad de establecer con mayor claridad evidencia científica que permita respaldar su uso.

Lactobacillus plantarum representa una buena alternativa en la prevención cardiovascular primaria debido a sus efectos hipocolesterolemiantes y es utilizado como complemento de las estatinas en la prevención cardiovascular secundaria.

Los médicos y farmacéuticos deben hacer énfasis sobre la importancia de un estilo de vida saludable, principalmente la actividad física moderada en aquellos pacientes candidatos para futuros usos de estatinas, con la finalidad de disminuir posibles efectos adversos.

Lactobacillus plantarum y cualquier otro probiótico debe ser utilizado con cautela y bajo supervisión profesional en aquellos pacientes inmunocomprometidos o con patologías crónicas o graves establecidas.

Para futuras investigaciones sobre *Lactobacillus plantarum* se deben realizar mayor número de investigación en seres humanos inmunocomprometidos que permitan constatar en mejor forma su perfil de seguridad tanto a niveles cardiovascular como gástrico.

La población en general debe cerciorarse sobre la veracidad de productos denominados como probióticos, ya que, en ciertos casos es únicamente, publicidad engañosa, características como la elaboración de una buena etiqueta sobre el envase, son principios básicos que los productos probióticos deben cumplir como mínimo.

REFERENCIAS

- Abdelazez. A, Abdelmotaal. H, Zhu. Z, Fang-Fang.Y, Sami.R, Zhang.L, Al-Tawaha.A, Meng. X. (2018). Potential benefits of *Lactobacillus plantarum* as probiotic and its advantages in human health and industrial applications: A review. *Advances in Environmental Biology*, 12, 13.
- Abdelazez.A, Abdelmotaal.H, Zhu.T, Fang.J, Sami.R,Zhang.L, Rahman.A, Meng.X . (Enero 2018). Potential benefits of *Lactobacillus plantarum* as probiotic and its advantages in human health and industrial applications: A review. *Advances in Environmental Biology*, 12, 13.
- Adham.S, Miranda. S, Doucet. J, Lévesque. H, Benhamou. Y. (2018). Statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires. *La Revue de médecine interne*, 39, 8.
- Aguilar, O; García; Torres, A; Castillo, R, 2008, As Pectos Terapéuticos De Las Estatinas Y Su Participación Multiorgánica, Vol. 16, *Revista De Endocrinología Y Nutrición*, 120-127.
- Aguilar. M, Díaz. D. (2017). Comprobación de la existencia de probióticos en fermentaciones caseras, sus potenciales beneficios y posibles contaminantes. (Tesis licenciatura). Universidad de Iberoamérica, Costa Rica.
- Alberola. V, Casado. E, Castro. M, De La Riva. I, Lizarraga. J, Mendez. J, Peña. F, Coromoto. M, Romero. A, Salido. C, Soler. T, Trancoso. J, Vilchez. C, Yetano. C. (octubre 2000). *Aparato Circulatorio*. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad y Consumo, 17, 45.
- Alegría. E, Alegría. A, Alegría. E. (noviembre 2012). Estratificación Del Riesgo Cardiovascular: Importancia Y Aplicaciones. *Revista Española De Cardiología*, 12, 3.
- Alfaro, A. (2017). Uso de Probióticos, Prebióticos y Simbióticos en Pacientes Adultos que poseen Factores de Riesgo Cardiovascular (Tesis Literatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Álvarez. G. (Julio 2007). Guía para controlar su Colesterol. *Fundación Hipercolesterolemia Familiar*, 1, 84.

- Araya, M; Gopal, P; Lindgren, S; Lodi, R, 2002, Probióticos En Los Alimentos, Propiedades Saludables Y Nutricionales Y Directrices Para La Evaluación, Estudio Fao Alimentación Y Nutrición, 52.
- Backhed F, Manchester J, Semenkovich C, Gordon J. (2007) . Mechanisms underlying the resistance to diet induced obesity in germ.-free mice. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 6.
- Bavry. A (Jun 2016). Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischemic Disease-Lipid. American College Of Cardiology, 45.
- Boscc. M, Espadaler. J, M. Méndez, Pérez. M, Farrán. A, Audivert. S, Bonachera. M, Cuñé. J (2011). El consumo del probiótico *Lactobacillus plantarum* CECT 7315/7316 mejora el estado de salud general en personas de edad avanzada. Nutrición Hospitalaria, 26, 3.
- Cabezas. C, Hernández. B, Vargas. M. (marzo 2016.). Aceites y grasas: efectos en la salud y regulación mundial. Revista Facultad. Médica, 64, 8.
- Cabrera. E, Zócalo. Y, Lascano. E, Negroni. J, Wray. S, Bia. D (Abril 2015). La adventicia arterial: actor olvidado del sistema cardiovascular. Revista Uruguaya de Cardiología, 30, 11.
- Cachofeiro. V. (SF). Alteraciones Del Colesterol Y Enfermedad Cardiovascular. Universidad Complutense De Madrid: Libro De La Salud Cardiovascular.
- Calve. E, Oristrell, G, García. D. (Febrero 2015). Estatinas En Pacientes Con Síndrome Coronario Agudo. Más Allá De Las Lipoproteínas De Baja Densidad. Revista Española De Cardiología , 15, 6.
- Cangemi.R, Romiti.G, Campolongo.G, Ruscio. E, Sciomer. S, Gianfrilli. D, Raparelli. V. (2017). Gender related differences in treatment and response to statins in primary and secondary cardiovascular prevention: The never-ending debate. Pharmacological Research, 117, 8.
- Cardoso. R, Cedeño. N. (2012). El uso de los probióticos y prebióticos en la enfermedad diarreica aguda del niño. (Tesis licenciatura). Universidad de Iberoamérica, Costa Rica.
- Castañeda,C. (2018). Microbiota intestinal y salud infantil. Revista Cubana de Pediatría, 90, 17.

- Castañeda. C. (2018). Microbiota intestinal y salud infantil. *Revista Cubana de Pediatría*, 90, 17.
- Castorena.M. (2014). EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD REDUCTORA DE COLESTEROL DE CEPAS PROBIÓTICAS. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN, 1, 142.
- Castro. L (2006). Probióticos: Utilidad Clínica. 37. *Colombia Médica*. 8.
- Castro. L, De Rovetto. C. (2006). Probióticos: Utilidad Clínica. *Colombia Médica*, 37, 8.
- Chegwin. C, Nieto. I, Atehortúa. L, Sepúlveda. L. (diciembre 2012). Las Estatinas: Actividad Biológica Y Producción Biotecnológica. *Revista Colombiana Biotecnología*, 14, 22.
- Cortés. K , Sandoval. S. (2014). Análisis del conocimiento y uso de probióticos por parte de los regentes farmacéuticos en farmacia comunitaria de San Ramón, Esparza, Roble, Barranca, Puntarenas centro y Miramar de agosto a octubre del 2014 (Tesis licenciatura). Universidad de Iberoamérica, Costa Rica.
- Cosín.J, Bertomeu.V, Escobar.C, Barrios.V, Arrarte.V, Abeytua.M. (27 octubre 2017). Actualización en el manejo de los factores de riesgo cardiovascular. 2-7-19, de Sociedad Española de Cardiología Sitio web: <https://secardiologia.es/buscador?searchword=alimentacion%20y%20riesgo%20cardiovascular&searchphrase=all>.
- Costabile.A, Buttarazzi. I, Kolda. S, Quercia. S, Baldini. J, Swann. J, Brigidi. P, Gibson. G. (2017). An in vivo assessment of the cholesterol- lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLOS*, 1, 21.
- Cueto,C; Aragón, S, 2012, Evaluación Del Potencial Probiótico De Bacterias Ácido Lácticas Para Reducir El Colesterol In Vitro, *Sciencia Agropecuaria*, 45-50.
- Davies. M, Moss. J, Calvente. D, Ramji. D. (2017). The anti-cholesterolaemic effect of a consortium of probiotics: An acute study in C57BL/6J mice. *SCIENTIFE*, 7, 10.

- De la guía. F. (29 junio 2018). Actividad física contra el riesgo genético de padecer cardiopatías. 2-7-19, de Sociedad Española de Cardiología Sitio web: <https://secardiologia.es/blog/9666-actividad-fisica-contr-el-riesgo-genetico-de-padecer-cardiopatias>.
- De Vries, M.C., Vaughan, E.E., Kleerebezem, M., de Vos, W.M. 2006. Lactobacillus plantarum— survival, functional and potential probiotic properties in the human intestinal tract. *International Dairy Journal*. 16, 1018-1028.
- Diamond.D, Ravnskov.U. (2015). How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Revista clínica Farmacologica*, 10, 10.
- El-Fara. M, Ce'cile .L.. (2018). Gut microbial diversity in HIV infection post combined antiretroviral therapy: a key target for prevention of cardiovascular disease. *Walters Kluwer Health Inc*, 13, 7.
- Espín, B, 2018, Probióticos: Luces Y Sombras, Curso De Actualización Pedriatría,9.
- Farmanews. (09 de junio de 2010). Un nuevo estudio demuestra que el Lactobacillus plantarum 299v es efectivo para el alivio del Síndrome de Intestino Irritable. 15-6-19, de farmanews Sitio web: https://www.farmanews.com/Notasprensa/2171/Un_nuevo_estudio_demuestra_que_el_Lactobacillus_plantarum_29
- Ferrante. D, Vigorlini. M. (2007). Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Revista Argentina de Cardiología*, 75, 11.
- Fleitas.A. (2017). Tendencias actuales del uso de las estatinas en dislipidemias y otros efectos extralipídicos . *Revista Cubana de Angiología*, 18, 14.
- Furuya.L, Stone.J. (2014). Putting the diabetes risk due to statins in perspective: A re-evaluation using the complementary outcome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 20, 4.

- Fuster.G, Gonzales.I. (2007). Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutrición Hospitalaria*, 22, 9.
- Galán. M, Táix.F, Carrascosa.F. (2004). Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 28, 12.
- Gine-Canestén. (2019). GINECANESFLOR. 4-6-19, de mifarma Sitio web: <https://www.mifarma.es/ginecanesflor-10-capsulas>
- Guarner. F, Khan. A, Rami. J, Gangl. A, Thomson. A, Krabshuis. J, Lemair. T. (Octubre De 2011). *Guía Práctica De La Organización Mundial De Gastroenterología: Probióticos Y Prebióticos. Probióticos Y Prebióticos*, 29.
- Guarner. F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutricion Hospitalaria* , 22, 6.
- Gui.Y, Liao.C,Liu.Q, Guo.Y, Yang.T,Chen.J, Wang.Y, Hu.J, Xu.D. (2017). Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 0, 10.
- Guia de suplementos. (2019). Portada» Prebióticos y probióticos Probióticos: ¿Cuáles son los mejores suplementos del 2019?. 19-6-19, de Guía de Suplementos Sitio web: https://www.guiadesuplementos.es/probioticos/#Puesto_no_3_Nutravita_Lie_Pure_Cultures_180_perlas.
- Gutiérrez, L; Montoya, I; Ruiz, Villadiego, 2005, Evaluación Del Potencial Bactericida De Los Extractos De Bacteruas Ácido Lácticas Sobre El Crecimiento In Vitro De E. Coli, Salmonella Sp. Y Listeria Monocytogenes, Vol. 36, Revista Cenic Ciencias Biológicas, 7.
- Huang. Y, Wu. F, Wang . X, Sui. Y, Yang. L, Wang. J. (2012). Characterization of *Lactobacillus plantarum* Lp27 isolated from Tibetan kefir grains: A potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. *American Dairy Science Association*, 96, 10.

- Jeun. J, Kim. S, Cho. S, Jun. H, Park. H, Seo. J, Chung, M, Lee. S. (2010). Hypocholesterolemic effects of *Lactobacillus plantarum* KCTC3928 by increased bile acid excretion in C57BL/6 mice. *Basic nutritional investigation*, 26, 10.
- Kanga. Y, Caia. Y (2018). Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* , 42, 6.
- Kassain. N, Aminorroaya. A, Feizi. A, Jafari. P, Amini. M (2017). The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic síndrome índices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Medical Sciences, Isfahan, Iran*, 18, 8.
- Kim . S, Huang. E, Park. S, Holzapfel. W, Lim. S. (2018). Physiological Characteristics and Anti-obesity Effect of *Lactobacillus plantarum* K10. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 38, 16.
- Kitaia. T, Tang.W. (Junio 2017). Impacto de la microbiota intestinal en la enfermedad cardiovascular. *Revista Española de Cardiología* , 70, 2.
- Kitaia. W, Tang. W (2017). Impacto De La Microbiota Intestinal En La Enfermedad Cardiovascular. 70. *Revista Española Cardiología*. 2.
- Kobyliak. N, Virchenko. O, Falalyeyeva. T (2016). Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutrition Journal*, 15, 13.
- Kumar. R, Grover. S, Kumar. V . (2011). Hypocholesterolaemic effect of dietary inclusion of two putative probiotic bile salt hydrolase-producing *Lactobacillus plantarum* strains in Sprague–Dawley rats. *British Journal of Nutrition*, 105, 13.
- LACER. (SF). Primacol Plus Arroz de Levadura Roja, 30 cápsulas. 5-6-19, de FarmaConfianza
Sitio web: <https://www.farmaconfianza.com/primacol-plus-arroz-de-levadura-roja-30-capsulas>
- Lanas.F, Serón.P. (02-10-12). ROL DEL TABAQUISMO EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL. *Revista Medica Clínica* , 23, 7.

- Levine.G, Keane. J, Vita. J. (2013). CHOLESTEROL REDUCTION IN CARDIOVASCULAR DISEASE. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 332, 10.
- Lew. L, Choi . S, Khoo. B, Sreenivasan. S, Ong. K, Liong. M. (2018). Lactobacillus plantarum DR7 Reduces Cholesterol via Phosphorylation of AMPK That Down-regulated the mRNA Expression of HMG-CoA Reductase. Korean Journal for Food Science of Animal Resources, 38, 12.
- Lippi. G, Danese. E, Mattiuzzi. C, Favaloro. E, (RCPA). (SF). The Intriguing Link between the Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease. Seminars in Thrombosis & Hemostasis, 10, 5.
- Maicas.C, ,Lázaro.E, Alcalá. J, Hernández.P, Rodríguez.L. (2003). Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Sociedad Castellana de Cardiología , 5, 19.
- Maldonado. O, Ramírez. García. R, Ceballos. G, Méndez. E. (abril a junio 2012). Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 43, 19.
- Manitou, S; 2017, Estudio Del Potencial Probiotico De Lactobacillus Plantarum C4, Universidad De Granada, 189.
- Manzano. C, Estupiñán. D, Poveda. E. (Marzo, 2012). EFECTOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS: QUÉ DICE LA EVIDENCIA CLINICAL EFFECTS OF PROBIOTICS: WHAT DOES THE EVIDENCE SAYS. Revista Chile Nutrición, 39, 13.
- Marchena, M. (2014). Conocimiento de los farmacéuticos sobre los beneficios del consumo de probióticos en la prevención y tratamiento de diferentes afectaciones patológicas. (Tesis licenciatura) Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Mariño, A., Núñez, M., y Barreto, J. (2016). Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos. Acta Médica de Cuba, vol.4,p.17.

- Márquez. F, López. H, Reyes. M, Ramírez. J. (Nov 07, 2017). Uso de Probióticos para el Control de la Hipercolesterolemia Use of Probiotics for the Control of Hypercholesterolemia. iMedPub Journals, 13, 5.
- Márquez. F, López. L, Reyeses. M, Ramírez. J. (01 Noviembre Del 2017). Uso De Probióticos Para El Control De La Hipercolesterolemia. Archivos De Medicina , 13, 5.
- Márquez.F, López.H, Reyes.M, Ramirez.J. (2017). Uso de Probióticos para el Control de la Hipercolesterolemia Use of Probiotics for the Control of Hypercholesterolemia. iMedPub Journals, 13, 5.
- Marroquín.E. (23 de diciembre 2010). SISTEMA CARDIOVASCULAR.. 3-7-19, de Anatomía y Fisiología humana Sitio web: <http://anatomayfisiologahumana.blogspot.com/2010/12/sistema-cardiovascular.html>
- Marrugat J, Sala. J, Elosua. R, Ramos. R, Baena. J. (Junio 2010). Prevención Cardiovascular: Avances Y El Largo Camino Por Recorrer. Revista Española De Cardiología, 63, 5.
- Martínez, M; Pacho, S; Vicario,S; 2007, Probióticos: Potencial Para Prevenir Y Curar, Vol.1, Dpto. Sanidad Animal. Facultad De Veterinaria.Ucm, 11.
- Medranoa.M, Boixa. R, Delgado. M . (April 2005). Factores De Riesgo Cardiovascular En La Población Española: Metaanálisis De Estudios Transversales. Medicina Clínica, 124, 6.
- Melgar.G, Rivera.Y, Hernández.H. (2015). L ACTOBACILLUS P LANTARUM : A N O VERVIEW WITH E MPHASIS IN B IOCHEMICAL AND H EALTHY P ROPERTIES. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Carpio y Plan de Ayala, México, DF, MEXICO, 1, 34.
- Melgar.M, Rivera. Y, Hernández. H. (2015) LACTOBACILLUS PLANTARUM AN OVERVIEW WITH EMPHASIS IN BIOCHEMICAL AND HEALTHY PROPERTIES. Instituto Politécnico Nacional México, 34.
- Mennickent. S, Bravo. M, Calvo. C, Avello. M (2008). Efectos Pleiotrópicos De Las Estatinas. Revista Médica De Chile, 136, 6

- Miglioranza.B, Da silva. L, Henrique.F, Pitelli.T, Batisti.M, Colado.A,Dichi.I (2015) The role of probiotics on each component of metabolic syndrome and other cardiovascular risks. University of Londrina, Department of Internal Medicine, Paraná Brazil, 19, 12.
- Mihaylova. B, Emberson. J, Blackwell. L, Keech. A, Simes. J, Barnes. E, Voysey. M, Gray. A, Collins. R, Baigent. C. (Mayo 17, 2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 5, 2.
- Montserrat. M, Castorena. A. (Mayo 2014). Evaluación De La Capacidad Reductora De Colesterol De Cepas Probiótica. Universidad Autónoma De Nuevo León Facultad De Salud Pública Y Nutrición, 1, 142.
- Morales. P, Brignardello. J, Gotteland. M. (2010). La Microbiota Intestinal: Un Nuevo Actor En El Desarrollo De La Obesidad. Revista Médica Chile, 138, 8.
- Morales.P, Brignardello.J,Gotteland.M . (2010). La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. Revista Medica Chile, 138, 8.
- Muñoz. O, García. A, Fernández. D, Higuera. A, Ruiz. A, García. A, Aschnerd. P, Toroe. J, Arteaga. J, Merchán. A, Sánchez. G, Villalba. Y (Febrero 2015). Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: tratamiento farmacológico con estatinas. Revista Colombiana de Cardiología, 22, 8.
- Naruszewicz. M, Johansson. M, Zapolska. D, Bukowska. H. (2002). Effect Of Lactobacillus Plantarum 299v On Cardiovascular Disease Risk Factors In Smokers1–3. American Society For Clinical Nutrition, 76, 7.
- Núñez. I. (14 junio 2010). Alcohol y mortalidad en enfermos cardiovasculares. 4-7-19, de Sociedad Española de Cardiología Sitio web: <https://secardiologia.es/blog/2427-alcohol-mortalidad-enfermos-cardiovasculares>

- Öner. O, Aslim. B, Aydaş. S. (2013). Mechanisms of Cholesterol-Lowering Effects of Lactobacilli and Bifidobacteria Strains as Potential Probiotics with Their bsh Gene Analysis. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 24, 7.
- Park. J, Oh. S, Cha. Y. (2013). Lactobacillus plantarum LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice. *Journal of Applied Microbiology*, 116, 12.
- Pereira.J, Rincón.G, Niño.D. (2016). Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento . *Sociedad Cubana de Cardiología*, 8, 13.
- Pérez. F. (SF). Las Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Maimónides De Investigación Biomédica De Córdoba (Imibic), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad De Córdoba E Instituto De Salud Carlos 3, 1, 11.
- Pérez. Y, Soto. A. (junio 2017). Factores De Riesgo De Las Enfermedades Cardiovasculares. Facultad De Farmacia Universidad Complutense De Madrid, 20.
- Pérez.S. (2010). AB- Biotics lanza un nuevo ingrediente funcional capaz de reducir un 14% el colesterol. 5-10-19, de Cultura Biotec Sitio web: <http://www.culturabiotec.com/etiqueta/ab-life/>.
- Pinón.P, Kaski.JC. (2006). Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante?. *Revista Española Cardiología* , 59, 13.
- Pradhan. D, Singh. R, Tyagi. A, Rashmi. H, Batish, V, Grover, S. (2018). Assessing the Safety and Efficacy of Lactobacillus plantarum MTCC 5690 and Lactobacillus fermentum MTCC 5689 in Colitis Mouse Model. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 1, 11.
- Prieto.J. (2001). El perfil de seguridad de las estatinas Safety profile of statins. *Revista médica de Chile*, 129, 2.
- Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. (SF). Colesterol. Informe de Resultados, 1, 12.

Prolacsan. (2016). ProlacSan® contains Lactobacillus Brevis and Lactobacillus Plantarum. These two strains have been chosen because of the extraordinary good characteristics beneficial to the oral microflora balance. 15-6-19, de ProlacSan Sitio web: <https://www.prolacsan.dk/en/prolacsan/>

Reinheimer, J, Alimentos Probióticos. Presente Y Futuro, Instituto De Lactología Industrial (Inlain) Facultad De Ingeniería Química (Fiq) Unl - Conicet Santa Fe – Argentina, 34.

Rimoldi. S, Franz. H. (2013). Hipertensión arterial secundaria. 6 Julio 2019, de IntraMed Sitio web: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=82627>

Robinson. J. (2015). Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? Department of Medicine and c Prevention Intervention Center, University of Iowa, 26, 8.

Salazara, B; Montoya, O; 2003, Importanca De Los Probióticos Y Prebióticos En La Salud Humana, Vol.10, Universidad De Antioquia Colombia,20-26.

Salvat. (2018). Protransitus. 15-6-19, de Salvat Sitio web: <http://svt.com/portfolio-item/protransitus/>

Sanjurjo. P (2007). Colesterol Y Prevención De La Enfermedad Cardiovascular Desde La Edad Pediátrica. Hospital De Cruces. Unidad De Enfermedades Metabólicas. Plaza De Cruces, 8, 15.

Sebastián. J, Sánchez. C. (enero 2018). De la flora intestinal al microbioma. Revista Española de Enfermedades Digestivas, 110, 6.

Segura. J, Vinyoles. E (2005). Eficacia y seguridad de las estatinas: revisión sistemática de 14 ensayos clínicos con 90.056 pacientes. Hipertensión y Riesgo Vascular, 22, 3.

Sheparson.N, Shankar.G, Selkoe D. (2011). Colesterol y uso de estatinas en la enfermedad de Alzheimer. Revista de Neurología, 68, 7.

Sierra.A, Bragulat.E. (2001). Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. Medicina Integral, 37, 6.

- Singh. R, Chang. H, Yan. D, Lee. K, Ucmak. D, Wong. K, Abrouk, Farahnik. B, Nakamura. M , Zhu. T, Bhutani. T, Liao. W (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15, 17.
- Socarrás; Blanco, J; Vázquez, A; Gonzáles, D; Licea, M, 2003, Factores De Riesgo De Enfermedad Aterosclerótica En La Diabetes Mellitus Tipo 2, Vol 2, *Revista Cubana Medicina*, 8.
- Thanassoulis.G, Williams.K, Kimler.K, Pencina.M, Cannon.P, Sniderman.A. (2016). Individualized Statin Benefit for Determining Statin Eligibility in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Epidemiology and Prevention*, 8.
- Tortosa. A (SF). *Sistema Cardiovascular: Anatomía . CoL-Legi Oficial Infermeres I Infermers* Barcelona , 1, 21.
- Upmeier.E, Vire. J, Korhonen. M, Isoaho. H, Lehtonen. A, Arve. S, Wuorela. M, Viitanen.M. (2016). Cardiovascular Risk Profile And Use Of Statins At The Age Of 70 Years: A Comparison Of Two Finnish Birth Cohorts Born 20 Years Apart. *Oxford University Press On Behalf Of The British Geriatrics Society.*, 45, 7.
- Vega. J, Guimará. M, Vega. L (2011). Riesgo cardiovascular, una herramienta útil para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 21, 6.
- Villar. F, Banegas. J, Donado. J, Rodríguez. F. (2007). Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. *SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS (SEA)*,178.
- Vindas. C. (2013). FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA*, 607, 9.
- Vizcaíno. R, Macias. C, Márquez. J, Morales. A, Torres. N. (2016). USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS. *Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría Caracas, Venezuela*, 79, 9.

- Waldir. E, Mojmír. R, Melzoch. K, Quillama. E, Herida Egoavi. E. (Diciembre 2007). Producción De Acido Láctico Por Lactobacillus Plantarum L10 En Cultivos Batch Y Continuo . Rev. Peru. Biol, 2, 6.
- Wang. L, Guo. J, Gao. Q, Yang. F, Yang. L, Li. X, Jiang. X, PhD. (2018). The effects of probiotics on total cholesterol A meta-analysis of randomized controlled trials. MEDICINE, 97, 9.
- Wang. Y, Xu. N, Xi. A, Ahmed. Z, Zhang. B, Bai. X. (2009). Effects of Lactobacillus plantarum MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. APPLIED MICROBIAL AND CELL PHYSIOLOGY, 84, 7.
- Wiggins.B, Saseen. J, Reed. B, Sneed.K, Kostis. J, Lanfear. D, Virani. S, Morris.P, . (2016). Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease. AHA SCIENTIFIC STATEMENT, 134, 28.
- Y. Sanz, M.C. Collado, J. Dalmau. (2003). Probióticos: Criterios De Probióticos: Criterios De Calidad Y Orientaciones Calidad Y Orientaciones Para El Consumo. Acta Pediátrica Española, 61, 7.
- Yang G, Jiang. Y, Yang. W, Du. F, Yao. Y, Shi. C, Wang. C. (2015). Effective treatment of hypertension by recombinant Lactobacillus plantarum expressing angiotensin converting enzyme inhibitory peptide. Microbial Cell Factories, 14, 10.
- Zapata. S, Muñoz. J, Ruiz. O, Montoya. O, Gutiérrez. P. (2009). AISLAMIENTO DE Lactobacillus Plantarum LPBM10 Y CARACTERIZACIÓN PARCIAL DE SU BACTERIOCINA . REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA, 16, 9.
- Zuluaga, N; Arcila,L; Bedoya, D; Toro,L; Arboleda, C, 2014,Comportamiento Del Perfil Lipídico En Pacientes Con Dislipidemia Tratados Con Estatinas En Una Ips , Ces Salud Pública, 8.
- Ridker.P, Pradhan. A, MacFadyen. J, Libby. P, Glynn. R. (2012). Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. 380, 7.

Sattar N, Preiss D, Murray Hm, Welsh P, Buckkley B, De Craen A. (2010). Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. 375, 8.

Bastías. E, Novik. V, Ceriani. A. (2012). Estatinas y Riesgo de Diabetes. Revista Chile Cardiología, 31, 6.

Tyroler.H, Whitney.E, Kruyer.W, Langendorfer.A, Zagrebelsky. V, Weis. S, Shapir. D, Beere. P, Gotto. A. (2001). Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): Additional Perspectives on Tolerability of Long- Term Treatment With Lovastatin. The American Journal of Cardiology , 87, 6.