

38
24



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EL PAPEL DE SACCHAROMYCES BOULARDII
EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DIARREICO

TRABAJO ESCRITO

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

MIGUEL ANGEL ESPINOSA ALFARO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
I. GENERALIDADES	
i. El síndrome diarreico	3
ii. Factores intestinales de defensa en el hospedero	10
iii. Terapéutica asociada al síndrome diarreico	14
II. <i>Saccharomyces boulardii</i>	
i. Características generales	24
ii. Clasificación y comportamiento bioquímico	25
iii. Resistencia a los antibióticos	26
iv. Su papel en el tratamiento del síndrome diarreico	27
v. Tolerancia y toxicidad	33
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION

Las diarreas agudas constituyen un serio problema de salud pública en los países en vías de desarrollo, en donde afectan frecuentemente a los infantes cuyas familias se encuentran bajo condiciones socioeconómicas desfavorables. De hecho, en dichas regiones geográficas representan la causa principal de morbilidad y mortalidad infantil: cerca de 17 millones de niños menores de 5 años mueren cada año en el mundo a causa de este tipo de padecimientos y, de ese total, el 30 % (aproximadamente 5 millones) se asocia directamente a la desnutrición (1, 2).

Un estudio realizado en 1983 por la Organización Panamericana de la Salud destaca aun más este criterio: la diarrea es la causa del 25 % de los decesos ocurridos en niños menores de 1 año (3).

Cabe señalar que, en los países en vías de desarrollo, la mortalidad global relacionada con el síndrome diarreico es cerca de 100 veces mayor a la de otras zonas calculándose que, en los primeros, uno de cada 10 niños muere por diarrea antes de llegar a los cinco años de edad (3, 4, 5).

Logicamente, los estados precarios de nutrición y las condiciones desfavorables de higiene contribuyen como factores predisponentes de gran relevancia; sin embargo, otro motivo imposible de soslayar consiste en la carencia de educación entre la población, la cual se refleja en elevados índices de mortalidad. Lo anterior resulta incuestionable, considerando que el tratamiento elemental del síndrome diarreico radica en una acción sencilla: restituir oportunamente el agua y los electrolitos que se han perdido (4, 5).

El presente trabajo aborda como tema fundamental la utilidad de un medicamento biológico básico que coadyuva al restablecimiento de los pacientes afectados por el síndrome diarreico.

OBJETIVOS

- Describir algunos aspectos fisiológicos asociados al síndrome diarreico.
- Mencionar las características terapéuticas de *Saccharomyces boulardii* en los padecimientos intestinales.

I. GENERALIDADES

i. El síndrome diarreico

Desde el punto de vista fisiológico, el síndrome diarreico puede tener diferentes orígenes en el paciente pediátrico que en el adulto. Por lo que se refiere a este último, el individuo promedio ingiere al día alrededor de 1.5 l de agua (en bebidas y alimentos), cantidad a la que se adicionan otros 6 l de líquidos en forma de saliva, contenido gástrico, bilis y los jugos pancreático e intestinal. No obstante lo anterior, su organismo sólo elimina con las heces 0.1 l/día, lo cual implica que en el intestino se absorben al menos 7.4 l/día: de 3 a 5 l en el yeyuno (45 %), de 2 a 4 l en el íleon (30 %) y de 1 a 2 l en el colon (5 %) (4).

Lógicamente, las alteraciones en este sistema absorbivo suelen traducirse en diarrea: defecación frecuente de heces fluidas (4).

En este sentido, la diarrea se debe a un aumento en la eliminación de agua a través de las heces, como resultado de una sobrecarga de sustancias potencialmente absorbibles por el intestino, la cual rebasa la capacidad de absorción

del sistema ileo-colónico (6).

Por lo general, los orígenes de dicha sobrecarga pueden derivar de la hipersecreción de agua y moco -por algún estímulo sobre el proceso secretorio que se lleva a cabo en el intestino delgado- la cual se traduce en aumentos en la pérdida de sodio y agua. Sin embargo, el mecanismo principal alude a la acumulación de solutos en el lumen intestinal que, debido a su elevada osmolaridad, atraen agua de las células intestinales -tendencia al equilibrio de Donnan- para restablecer la isotonicidad global del intestino (6).

La secreción intestinal es responsabilidad de las células epiteliales (criptas de Lieberkuhn), aunque también depende de la función digestivo-absortiva de los vellos intestinales. El desequilibrio numérico o funcional entre las células absortivas (vellos) y las células secretoras (criptas), ya sea por el aumento de estas últimas y/o por la disminución de las primeras, representa una de las principales razones del origen de ciertas diarreas (4).

Por lo que respecta a los niños -principalmente los lactantes-, éstos presentan algunas otras particularidades, tales como su escasa flora intestinal y un sistema inmunológico inmaduro las cuales, además de hacerlos más

susceptibles a los agentes infecciosos patógenos, se asocian notablemente a una mayor predisposición a la deshidratación y a la marcada intensidad de las diarreas que los afectan (7, 8).

Además, la capacidad funcional de su intestino delgado -en relación a sus necesidades metabólicas- es proporcionalmente menor a la del adulto, y la relación vello-crypta, que en el adulto alcanza valores de 4:1, llega a sólo 3:1. Esos dos factores implican una superficie de absorción limitada y, por lo tanto, una menor capacidad digestivo-absortiva (8).

En resumen, se puede señalar que los mecanismos esenciales que provocan la diarrea son los siguientes (9):

1. El aumento en la secreción activa o pasiva de agua y electrolitos.
2. La acumulación de sustancias osmóticamente activas en la luz intestinal, ya sea por deficiencias en la absorción y/o la digestión de los nutrientes, o bien, debido a la ingestión de sustancias no absorbibles.
3. La alteración en la absorción activa de electrolitos.
4. Las anomalías en la motilidad intestinal.

Por otro lado, cabe señalar que las diarreas se dividen en infecciosas y no infecciosas de acuerdo a su etiología. A continuación se describen brevemente las principales características de unas y otras.

Diarreas infecciosas

a. De origen viral

Por lo general, los virus invaden los epitelios duodenal y yeyunal, en donde provocan las lesiones más importantes. Incuestionablemente, los lactantes -incluidos los neonatos- son quienes se ven más afectados por estos agentes etiológicos ya que, en el adulto, provocan -por lo regular- diarreas benignas cuyos síntomas son indistinguibles de las que originan otros microorganismos. En todo caso, es muy frecuente el aumento en la secreción de sodio con el consiguiente acumulo de agua y la reducción de las enzimas responsables de digerir lactosa y sacarosa en la mucosa intestinal (9, 10, 11).

b. Causadas por bacterias invasivas

En estos casos, existe invasión de la pared intestinal con degradación de la mucosa colónica, produciéndose síndromes disentericos que incluyen calambres

abdominales, tenesmo y deposiciones con sangre y pus; tal es el caso de las patologías ocasionadas por *Shigella* sp., *Yersinia enterocolitica*, *C. fetus* subespecie *jejuni*, algunas cepas de *E. coli*, etc. (9, 10, 11).

c. Causadas por bacterias enterotoxigénicas

Generalmente, las enterotoxinas son producidas en el lumen intestinal y estimulan los receptores específicos situados en las células de criptas y en la punta de los vellos intestinales. Es precisamente dentro de estos últimos en donde el AMPc bloquea la reabsorción de cloruro de sodio, generándose una secreción rica en electrolitos tales como cloruro, sodio y bicarbonato. Ejemplos de estos cuadros son los producidos por ECET (*E. coli* enterotoxigénica), *V. cholerae*, *Klebsiella* sp y *C. perfringens* (9, 10, 11).

d. De naturaleza fungica

Estas son producidas, principalmente, por diversas especies de levaduras oportunistas del género *Candida* y, en especial, por *C. albicans*. La candidosis se origina -la mayoría de las veces- de manera endógena, debido al desequilibrio de la flora bacteriana, que deriva en un incremento de las levaduras. Esto se puede deber a

cambios de pH, acumulacion de nutrientes -tales como el glucogeno- o la disminucion de la flora bacteriana influenciada por numerosos antibioticos; sin embargo, otro motivo importante son las enfermedades o procesos que influyen en la respuesta inmune, sobre todo a nivel celular; en este caso destacan los defectos en los polimorfonucleares y las celulas T y B (12).

e. Causadas por parásitos

El sintoma más comun de infestacion parasitaria intestinal es la diarrea, la cual puede ser sanguinolenta y/o purulenta. Los espasmos abdominales constituyen un rasgo prominente de estas enfermedades, en las que existe invasion de la mucosa o pared intestinal por *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Strongiloides stercoraris*, etc. Cabe señalar que las infestaciones intensas por *Ascaris lumbricoides* pueden derivar adicionalmente en la obstruccion del intestino delgado (13).

Diarreas no infecciosas

Generalmente, este tipo de diarrea no representa mayor emergencia para la salud del paciente y con frecuencia se relaciona con una alimentacion deficiente; en este sentido, destaca la ingesta de alimentos incompatibles con la

capacidad enzimático-digestiva del niño. En resumen, se observa que el consumo de leche con cantidades excesivas de azúcares aumenta la osmolaridad del líquido intestinal y origina, como consecuencia, el síndrome diarreico (4).

Cabe señalar que también existen casos de diarrea por alergia alimenticia. Esta es menos frecuente, se presenta con mayor frecuencia durante el primer año de vida y la desencadenan -entre algunos otros alérgenos- ciertas proteínas de la leche de vaca y de la soya. Este padecimiento suele provocar cólicos, diarrea y otras manifestaciones tales como eczema atópico, rinitis y asma (4).

Por otra parte, los tumores funcionales raros -incluidos los gangliomas y neuroblastomas de suprarrenal o de cadena simpática- y las neoplasias pancreáticas y carcinoides son, en ocasiones, responsables de cuadros diarreicos graves que también implican disturbios electrolíticos (4, 9).

Finalmente, algunas otras causas no comunes de diarrea, son las afecciones congénitas relacionadas con deficiencias enzimáticas que involucran a las disacaridasas, invertasas, isomaltasas, etc. Sin embargo, el diagnóstico oportuno también debe considerar que la insuficiencia pancreática, el colon irritable y otras enfermedades raras son causas de

diarrea (4, 9).

ii. Factores intestinales de defensa en el hospedero

En condiciones normales, diversos factores del hospedero actúan permanentemente para limitar las poblaciones bacterianas intestinales. Entre ellos destacan los siguientes:

1. La peristalsis, que constituye la mayor defensa contra el sobredesarrollo bacteriano en el intestino delgado (14, 15).
2. El jugo gástrico, que es un importante mecanismo protector que destruye y esparce las poblaciones bacterianas que intentan establecerse en la parte superior del intestino delgado (15, 16).
3. La flora habitual -integrada por 10^4 a 10^9 microorganismos por gramo de heces- que genera un eficaz antagonismo contra numerosas cepas patógenas (15, 17, 18).
4. El sistema inmune gastrointestinal (15, 19).

Estos factores actúan en conjunto y cualquier alteración en alguno de ellos afecta al equilibrio y, por ende, a la

eficacia de todo el sistema; en consecuencia, puede ocurrir la disminución de la oposición gastrointestinal a la colonización por enteropatógenos (14, 15, 16, 17, 18, 19).

En el caso de la flora intestinal, se considera que su objetivo es triple (20):

- Nutricional: la digestión de carbohidratos y proteínas es complementada por la secreción enzimática de algunos de sus componentes.
- Vitáminica: ciertos microorganismos coliformes efectúan la síntesis de varias vitaminas de los grupos B y K, las cuales son utilizadas por el hospedero.
- Defensiva: dada su acción antimicrobiana, al ejercer un antagonismo directo sobre otros gérmenes patógenos y al ocupar áreas y receptores que éstos requieren para establecerse.

Desde el punto de vista microbiológico, antagonismo es el proceso a través del cual ciertas especies impiden el asentamiento y crecimiento de otras en su mismo microambiente o medio alimenticio (15, 16).

El papel de la flora habitual como barrera de resistencia a la implantación de patógenos se ha comprobado en diversos

experimentos en los que se han detectado numerosos mecanismos a través de los cuales sus componentes pueden inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos (21).

En este contexto, se ha demostrado que la participación de las bacterias anaerobias en el colon es muy importante, ya que convierten los carbohidratos en ácidos grasos libres -principalmente acético, propiónico y butírico- los cuales son absorbidos rápidamente por el epitelio, reduciendo la osmolaridad y facilitando la absorción de agua (18, 22, 23, 24). Dichos ácidos orgánicos son productos finales no oxidados totalmente, los cuales disminuyen el pH y el potencial de óxido-reducción (Eh) del intestino grueso y, por ello, limitan las poblaciones bacterianas en este sitio (15, 24, 25).

Por su parte, Savage sugiere que los mecanismos a través de los cuales la flora inhibe el potencial patógeno de otros microorganismos se pueden dividir en los que generan efectos directos y los que lo hacen de manera indirecta (21).

Entre los primeros, probablemente el más importante es la producción de bacteriocinas, las cuales son proteínas de alto peso molecular con acción antibiótica (26). Otros mecanismos que Savage considera de acción directa son: la

producción de ácidos grasos de cadena corta (22), la disminución del Eh en el ecosistema (21), la depleción de los nutrientes esenciales y la degradación de toxinas (27).

Por lo que se refiere a los efectos indirectos, destaca la capacidad de la flora para estimular al sistema inmunológico del hospedero, para que se produzcan anticuerpos, se estimule a los fagocitos y aumenten los niveles de interferón (19, 21).

El sistema inmunológico local del intestino

El sistema gastrointestinal dispone de una inmunidad autónoma, constituida por factores humorales y celulares. Las investigaciones demuestran que la flora intestinal y el sistema inmunológico influyen el uno en el otro y actúan de manera sinérgica en el rechazo de los agentes patógenos (28).

Tanto los linfocitos T y B como los macrófagos representan la base de la barrera inmunológica y se encuentran concentrados en las placas de Peyer de la pared intestinal. Lógicamente, el desarrollo de estas estructuras foliculares linfoides es fomentado por la flora microbiana del intestino (28).

Las células plasmáticas derivadas de la diferenciación de

los linfocitos B producen inmunoglobulinas IgA como resultado humoral de la existencia de antígenos absorbidos. Sin embargo, sólo una pequeña parte de esta clase de anticuerpos pasa a la sangre circulante, porque la mayoría permanece en la pared intestinal, cubriendo la superficie del intestino -sobre todo la del colon- como si se tratara de una "pintura" o "capa" de anticuerpos (28, 29).

Cabe señalar que los anticuerpos IgA activan el sistema del complemento ocasionando la lisis de las bacterias en cuyas superficies reaccionan (29).

Por lo que toca a la inmunidad celular, los linfocitos T -a los que también se les atribuyen propiedades citotóxicas directas (células asesinas)-, estos fomentan la actividad fagocítica de los mononucleares (29).

Como se puede constatar, la mencionada barrera inmunológica -en su conjunto- protege eficazmente a la mucosa intestinal del establecimiento de microorganismos patógenos (28, 29).

iii. Terapéutica asociada al síndrome diarreico

A la luz de los conceptos fisiopatológicos mencionados anteriormente, el enfoque terapéutico del síndrome diarreico debe cubrir un objetivo doble (11):

- La rehidratación. para corregir el desequilibrio del ciclo intestinal del agua.
- La preservación y refuerzo de las defensas del hospedero para restablecer el equilibrio del ecosistema gastrointestinal.

Rehidratación

La rehidratación constituye el primer paso esencial en la diarrea infecciosa aguda. Para llevarla a cabo, es conveniente utilizar una solución de glucosa-electrolitos, análoga a la fórmula recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS): cloruro de sodio, 3.5 g; bicarbonato de sodio, 2.5 g; cloruro de potasio, 1.5 g; glucosa, 20 g; agua, 1 l (11).

Restauración del equilibrio en el ecosistema gastrointestinal

Al seleccionarse el tratamiento de los pacientes con diarrea, es necesario proceder con toda precaución, ya que existen fármacos que pueden debilitar aún más las defensas gastrointestinales del hospedero, tales como la integridad de la flora habitual, el peristaltismo intestinal y el sistema inmune local.

Sustancias antidiarreicas

La gran mayoría de los compuestos antidiarreicos que se han empleado durante años continúan siendo prescritos, más por tradición que por haberse demostrado su clara eficacia. Algunos de los más tradicionales actúan sobre el contenido intestinal, en tanto que otros lo hacen formando una barrera entre éste y la pared de todo el tracto. Ambos tipos de sustancias integran el denominado grupo de los adsorbentes intestinales (6).

Portnoy y cols (30) llevaron a cabo algunos estudios en los cuales compararon la efectividad de varios de los agentes antidiarreicos conocidos -pectina, caolín, caolín-pectina y difenoxilato-atropina- contra simples placebos. Los resultados no mostraron que dichos fármacos hayan influido benéficamente en la frecuencia de la motilidad intestinal, en el contenido de agua en las heces o en el peso fecal; por lo tanto, dichos investigadores concluyeron que, al parecer, esos compuestos no son útiles en la terapia de la diarrea aguda inespecífica de los niños.

Por otra parte, los antiperistálticos derivados del opio (tintura de opio, elixir de paregórico y codeína), aunque son moderadamente efectivos en el tratamiento del padecimiento, manifiestan una acción perjudicial sobre sistema nervioso central, pudiendo causar deficiencias respiratoria y/o habituación (6).

Los medicamentos antiespasmódicos, cuyo uso se prescribe aproximadamente al 31 % de los pacientes que asisten a consulta médica, ocasionan la supresión no solo de las bacterias patógenas, sino de las que integran la flora habitual (4).

Los opiáceos y la loperamida (31) disminuyen la motilidad intestinal, interfiriendo al mecanismo fisiológico de defensa contra la colonización bacteriana en la parte superior del intestino delgado. De esa manera, tales drogas pueden propiciar y prolongar la colonización en la diarrea aguda bacteriana.

En cuanto al hidrocloreuro de difenoxilato, éste es un derivado de la meperidina y su mecanismo de acción parece similar al de la morfina, ya que produce efectos espasmogénicos en el músculo liso. Por lo regular, sólo se emplea en el tratamiento de la diarrea, porque manifiesta una típica acción opiácea la cual incluye euforia y dependencia física después de una administración repetida (32).

Por lo que se refiere al hidrocloreuro de loperamida, puede señalarse que, aunque presenta una configuración similar a los difenoxilatos, lo cierto es que origina efectos mucho menos marcados sobre el sistema nervioso central. Sus

efectos secundarios se relacionan con el origen de reacciones de hipersensibilidad y con la constipación, y su uso está contraindicado en niños menores de tres meses, ya que este compuesto se metaboliza en el hígado y, a esa edad, no se ha alcanzado la madurez hepática (4, 32).

Los agentes antiperistálticos tienen poca o ninguna eficacia en el tratamiento de la diarrea infecciosa, debido a que ésta se asocia a un desequilibrio de los movimientos del agua y no al aumento de los movimientos peristálticos (11, 31, 33). Por otra parte, existe evidencia experimental y clínica de que el empleo de los fármacos que retardan el tránsito facilita el crecimiento de la población de microorganismos patógenos que se han logrado establecer en el epitelio, provocando la prolongación del estado patológico (34).

Las drogas anticolinérgicas manifiestan un mejor efecto antidiarreico, aunque su acción sobre el músculo liso, las secreciones y el bloqueo vagal, afecta al intestino y origina resequead de labios, acomodo visual alterado, vértigo, taquicardia y disuria (4, 32).

Por otra parte, los productos que alteran la secreción intestinal actúan a tres niveles (35, 36, 37, 38):

- a. Inhibiendo a la prostaglandina sintetasa, como lo hacen el ácido acetil salicílico y la indometacina.
- b. Inhibiendo a la adenil ciclasa, como lo hacen la clorpromacina y el carbonato de litio.
- c. Estimulando la fosfodiesterasa, tal como sucede con el imidazol.

Este tipo de fármacos se administran en casos de post-radiación, cólera y diarreas crónicas de etiología desconocida. Cabe subrayar que el carbonato de litio aun no se ha empleado en la clínica y que, en general, el uso de estas drogas es restringido puesto que aun se requieren llevar a cabo más investigaciones para obtener mayor información sobre ellos (35, 36, 37, 38).

Por lo que respecta a la terapia con antibióticos, puede asegurarse que esta también es causa de efectos secundarios, los cuales pueden deberse a la estructura química del fármaco, a su toxicidad o a sus propiedades alergizantes. Los agentes antimicrobianos, aunque siguen siendo irremplazables en ciertas situaciones (formas septicémicas e invasivas): destruyen las barreras ecológicas, favorecen la aparición de resistencia en los microorganismos, estimulan el estado de portador en el paciente, originan síndromes de hipovitaminosis, etc. (39,

40).

El empleo de antibióticos implica la desaparición de los gérmenes sensibles y el aumento de los resistentes. La desaparición de ciertos microorganismos ocurre por mecanismos directos e indirectos (20).

Las bacterias sensibles mueren por acción directa del antibiótico. En la mayoría de los casos, dichos microorganismos son productores de vitaminas del grupo B y su desaparición implica un déficit en estas sustancias.

En otro sentido, los que son resistentes a los antibióticos pueden ser consumidores obligados de vitaminas del grupo B y, por este hecho, la desaparición de los primeros implica la muerte de los segundos.

Otros gérmenes, también resistentes a los antibióticos, pueden ser eliminados de manera indirecta, debido principalmente a que las condiciones del hábitat se modifican -variaciones en la presión de O_2 , en el pH, etc.- al desaparecer los que resultan sensibles (20).

En resumen, numerosos medicamentos con efectos antidiarreicos comprobados tienen la desventaja de generar una serie de efectos colaterales los cuales, en varios

casos, resultan muy severos.

Por esta razón, en los países de Europa central y, más recientemente, en algunos del Continente Americano, se presta gran atención a la llamada "regeneración de la flora intestinal" como parte importante del tratamiento de las diarreas agudas infecciosas y las no específicas. Dicha terapia consiste en suministrar al enfermo dosis masivas de microorganismos no patógenos, los cuales ejercen su efecto benéfico estabilizando la flora intestinal y previniendo la proliferación de los microorganismos patógenos, al competir con ellos por el O_2 y/o los nutrientes (4, 42, 43).

Inicialmente, se emplearon preparaciones de lactobacilos (*L. acidophilus*, *L. lacticus* y *L. bulgaricus*); sin embargo, varios estudios controlados demostraron que no ocurría una mejoría significativa en los cuadros clínicos. Estos lactobacilos actúan desdoblando los azúcares y, por ende, disminuyendo el pH del microambiente; empero, su gran desventaja radica precisamente en que consumen vitaminas del complejo B durante su desarrollo (41, 42, 43).

Más tarde, se utilizaron cepas de *E. coli* estreptomycin-resistentes, las cuales pueden llegar al tracto gastrointestinal con relativa facilidad. Su acción consiste en bajar el pH, aportar una pequeña cantidad de

vitaminas del grupo B y producir colicinas (44, 45). Sin embargo, estas bacterias no manifestaron una permanencia duradera en el intestino (44).

También se han intentado las suspensiones de *Bacillus subtilis*, el cual actúa produciendo bacteriocinas; no obstante, tiene como desventaja la de ser un aerobio estricto incapaz de convivir con anaerobios facultativos en el tracto intestinal (44).

Como puede observarse, ha resultado muy difícil lograr el éxito a través de este tipo de mecanismo. Las principales razones son las siguientes (45):

- a. Las cepas administradas deben encontrar en el intestino condiciones de vida que les permitan desarrollar.
- b. Estas especies deberán superar los efectos propios de su concurrencia vital con numerosos microorganismos.
- c. La antibioticoterapia a que es sometido el paciente puede variar o ser mixta, en cuyos casos se incrementa la probabilidad de que las bacterias administradas sean erradicadas.

Lo anterior ha originado la sustitución de los bacilos mencionados por ciertas levaduras, las cuales lógicamente

son resistentes a los antibacterianos y, en consecuencia, han proporcionado mejores resultados que los primeros. En este contexto, destaca el empleo de la especie *Saccharomyces boulardii*.

II. *Saccharomyces boulardii*

i. Características generales

Esta levadura es utilizada por vía oral para prevenir el desequilibrio de la flora intestinal.

Los estudios cinéticos han demostrado que menos de 24 h después de haberse ingerido, *S. boulardii* se encuentra viva en todo el tracto gastrointestinal (45, 46). El hecho de ser una levadura la habilita para pasar a través del jugo gástrico, desarrollar en forma óptima a temperaturas relativamente altas (arriba de 30°C) y adaptarse perfectamente al medio intestinal (45).

Este microorganismo permanece en el tracto gastrointestinal durante un cierto tiempo, dependiendo sólo de su administración oral, dado que no cuenta con receptores específicos que le permitan establecerse (47).

Estudios efectuados en conejos han demostrado que, al administrarse tres cápsulas por día (cada una de las cuales contiene 10^8 levaduras), el microorganismo es eliminado a partir del segundo día, a razón de 1.5×10^5 levaduras por

gramo de heces pero, dependiendo del tiempo que dure la terapia, aparece todavía en el intestino durante un periodo de 6 a 10 días después de finalizada la administración (47).

La acción benéfica de esta levadura se ha comprobado en los casos de diarrea de origen bacteriano, candidosis digestivas (48, 49, 50) y las diarreas por aclimatación, la simple y la asociada al consumo de antibióticos. Los estudios correspondientes han involucrado acciones experimentales, aunque varios de ellos han contemplado casos clínicos controlados. Además, se ha observado que no muestra efectos inhibitorios sobre los microorganismos de la flora habitual y que su empleo en el tratamiento del síndrome diarreico resulta muy exitoso (39, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56).

ii. Clasificación y comportamiento bioquímico

Saccharomyces boulardii es una levadura u hongo unicelular que pertenece a la clase *Ascomycetes*, debido a que se reproduce sexualmente por medio de ascosporas. No obstante, también puede desarrollar de manera asexual, por medio de blastosporas.

Este microorganismo se aisló por primera vez en 1923 -por el micólogo francés Boulard en el Sureste de Asia- y, posteriormente, los estudios correspondientes condujeron a su registro en Holanda como *Saccharomyces cerevisiae* Hansen CBS 5926 (4).

Por lo que respecta a su comportamiento bioquímico, se ha comprobado que utiliza con facilidad glucosa, sacarosa, maltosa y más débilmente a la rafinosa; su empleo de la galactosa es retardado pero vigoroso, aunque éste se puede observar después del séptimo día (57).

Por otro lado, las fuentes de carbono que asimila en cultivo son: lactosa, L-sorbosa, celobiosa, melibiosa, melecitosa, inulina, almidón soluble, D-xilosa, L-arabinosa, D-ribosa, L-ramnosa, glicerol, eritritol, adonitol, D-manitol, D-sorbitol, metil-D-glucosa-salicina, ácido succínico, ácido cítrico e inositol (57).

iii. Resistencia a los antibióticos

Saccharomyces boulardii es resistente a los antibióticos, sulfonamidas y demás antibacterianos, a concentraciones de 10 a 200 mg/ml. Estas cifras no se pueden alcanzar en el intestino -ni con la administración oral de dosis máximas-

debido a que estos fármacos se diluyen por efecto de las secreciones normales. En contraste, los microorganismos contenidos en preparados similares -tales como las lactobacterias o *Bacillus subtilis*- son inhibidos radicalmente por concentraciones mucho menores de esas mismas sustancias (58, 59).

Lo anterior se ha establecido tanto en experimentos realizados en animales como en estudios clínicos efectuados en pacientes; de hecho, la ingestión simultánea de antibióticos y *S. bouardii* derivó en el aislamiento de esta última a partir de las heces, y ello no varió -cualitativa ni cuantitativamente- en los casos en los que la levadura se administró sin antimicrobianos (47, 59).

En concreto, *S. bouardii* desarrolla aún en presencia de las más altas concentraciones de antibióticos que se pueden alcanzar en el intestino y, por lo tanto, su uso es muy recomendable para llevar a cabo la profilaxis y el tratamiento de los trastornos digestivos provocados por la quimioterapia (59).

iv. Su papel en el tratamiento del síndrome diarreico

Desde el punto de vista de la terapia del síndrome

diarreico, las dos propiedades principales de *Saccharomyces boulardii* -reforzar el antagonismo de la flora microbiana sobre los microorganismos patógenos e incrementar las defensas no específicas del hospedero- explican como esta especie puede ayudar a restablecer el equilibrio del ecosistema intestinal y facilitar la eliminación de diversos agentes enteropatógenos.

Actividad biológica

En general, se coincide en señalar que la acción antidiarreica de *S. boulardii* deriva de sus interacciones simbióticas en el intestino (48, 60).

En este sentido, cabe mencionar que en el íleon inferior, el ciego y el colon ascendente ejerce mutualismo con las lactobacterias de la flora. Por otro lado, se sabe que algunas de las sustancias que excreta estimulan principalmente a las bacterias bifidas para que estas incrementen su producción de ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta e impidan el crecimiento de diversos microorganismos patógenos. Además, el ácido láctico promueve que *S. boulardii* proporcione sustratos para la *E. coli* fisiológica y refuerce el antagonismo microbiano de las colibacterias sobre los gérmenes patógenos u oportunistas en el colon (48).

Cabe subrayar que uno de los más importantes perjuicios de la antibioticoterapia radica en su acción antienzimática, que afecta el nivel de las enzimas digestivas y determina carencias vitamínicas en los grupos B y K (55, 61, 62, 63).

A este respecto, puede asegurarse que las levaduras representan una de las fuentes naturales más ricas en vitaminas del grupo B, aunque también proporcionan cantidades apreciables de muchas otras (54).

Bruneel ha demostrado que *S. boulardii* produce tiamina, riboflavina, ácido pantoténico, piridoxina y ácido nicotínico, necesario tanto para los microorganismos de la flora intestinal como para el hospedero (54).

En 100 g de *S. boulardii* liofilizada se encuentran un promedio de (64):

- 6.05 mg de vitamina B₁
- 3.49 mg de vitamina B₂
- 4.98 mg de vitamina B₆
- 38.00 mg de ácido nicotínico
- 8.75 mg de ácido pantoténico
- 2.95 mg de ácido fólico
- 0.05 gammas de vitamina B₁₂
- 36.80 gammas de biotina

Síntesis de enzimas diversas

Datos de diversos autores demuestran que *S. boulardii* posee una importante actividad sacarásica. Su administración a voluntarios humanos les ha representado una mayor eficacia para asimilar sacarosa, lactosa y maltosa, sin que ocurra alteración morfológica alguna en la mucosa intestinal (65).

El aumento de la actividad enzimática en la mucosa intestinal se traduce en consecuencias útiles durante ciertas diarreas agudas (entre ellas las de origen viral), las cuales cursan con una disminución en la actividad disacaridásica de la mucosa y deterioran la absorción de agua y carbohidratos (65).

En el humano, la administración de *S. boulardii*, a razón de 1000 mg/24 h durante 15 días, origina un aumento significativo en la actividad de las disacaridasas de la membrana de borde estriado, sin que se presente alguna alteración morfológica en la mucosa yeyunal. Además aporta al intestino lo siguiente (46, 54):

- Aproximadamente, 20 diferentes aminoácidos (incluyendo a todos los esenciales).
- Alrededor de 30 diferentes enzimas (lipasas, proteasas, disacaridasas, transferasas y otras).

- Algunas esterinas tales como la ergosterina, que es un precursor inmediato de la vitamina D₂.

En este contexto, es necesario subrayar que importantes cantidades de dichos productos metabólicos también estimulan selectivamente la regeneración de la microflora fisiológica (20, 65).

Antagonismo de *S. boulardii* frente a microorganismos patógenos

Saccharomyces boulardii es una levadura que experimental y terapéuticamente ha demostrado efectos benéficos para la defensa intestinal (39, 44, 49, 50, 51, 52, 54, 66, 67, 68, 69, 70).

Brugier y Patte (48) observaron que inhibe *in vitro* el desarrollo de *C. albicans*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Por su parte, Seguela y cols (50) detectaron que, al entrar en competencia con *C. albicans*, *S. boulardii* disminuía los recuentos de la primera en las muestras de materia fecal recolectadas a diferentes tiempos.

Ducluzeau y Bensaada (50) evidenciaron en ratones axénicos un efecto antagónico de *S. boulardii* contra *C. albicans*, *C. krusei* y *C. pseudotropicalis* el cual, no obstante, resultaba inefectivo contra *C. tropicalis*. Dicho efecto preventivo y curativo desaparecía después de someter la suspensión de la primera a 100°C durante 10 minutos, lo cual indica que radica en las células vivas y/o en sustancias metabólicas termolábiles producidas por estas últimas.

Corthier (71) observó que la levadura parece no relacionarse con algún efecto antagónico contra *C. difficile* en el lumen, dado que el número de esta especie no se altera después de que aquella es administrada. Sin embargo, es posible que *S. boulardii* module la producción de la citotoxina de *C. difficile*.

Acción de *S. boulardii* sobre la respuesta inmunitaria no específica del hospedero.

Varios estudios efectuados en animales han demostrado que la dosificación de *Saccharomyces boulardii* por vía oral puede mejorar las defensas inespecíficas del hospedero frente a las infecciones bacterianas -inducidas experimentalmente- por *S. aureus* y *Salmonella enteritidis* y las micóticas debidas a *C. albicans* (51, 52, 66).

Massot (51) observó el efecto favorable de la levadura -administrada por vía oral- contra la infección estafilocócica experimental en ratones inoculados por vía intravenosa.

Massot y cols (52), por medio de recuentos de *S. aureus* en sangre, observaron que, en el ratón, la administración intravenosa de clortetraciclina reducía las defensas inmunitarias inespecíficas y, posteriormente, demostraron que la ingestión previa de *S. bouardii* permitía mantener dichas defensas en niveles normales (50, 52).

Adicionalmente, *S. bouardii* -administrada por vía oral- reforzó la acción antibiótica de la clortetraciclina contra una infección del ratón, provocada experimentalmente con una cepa virulenta de *Salmonella enteritidis* -inoculada por vía intravenosa- (66).

v. Tolerancia y toxicidad

Un estudio controlado reciente, llevado a cabo en pacientes hospitalizados de alto riesgo, demostró tanto la actividad antidiarreica como la inocuidad de *Saccharomyces bouardii*, al administrarse en dosis de 500 a 2000 mg/24 h (72).

Otro trabajo incluyó la evaluación de una dosis de 500 mg/24 h de *S. boulardii* en infantes con diarrea aguda, obteniéndose resultados muy satisfactorios (10).

Sin embargo, también se observó que la administración de 1000 mg/24 h de *S. boulardii*, durante 15 días, produjo un aumento significativo en la actividad disacaridásica en la membrana de borde estriado, sin que ocurriera alteración alguna de tipo morfológico en la mucosa yeyunal (46).

De acuerdo a lo anterior, se ha establecido que las dosis adecuadas en los tratamientos con *S. boulardii* varían entre 500 y 1000 mg/24 h, durante 10 a 15 días (10, 46, 72).

Por lo que se refiere a toxicidad, los estudios llevados a cabo no han logrado establecer que la administración de esta levadura provoque efectos colaterales nocivos. A continuación se describen algunos de los análisis realizados.

Toxicidad aguda

La determinación de la toxicidad aguda se ha estudiado tanto en el producto terminado como en la suspensión pura. Los autores administraron la levadura *per os* (con ayuda de sondas estomacales) e intraperitonealmente en dos grupos de ratas: uno recibió 3 g/kg de liofilizado de levadura (que

corresponde a 244 veces la dosis recomendada en el humano adulto) y, el otro, 10 g/kg del mismo producto (813 veces la dosis sugerida para el hombre) (73).

En el mismo trabajo, otros dos grupos de 10 ratas recibieron, respectivamente, en forma intraperitoneal: 1 g/kg de sustancia pura (igual a 232 veces la dosis) y 3 g/kg de sustancia pura (697 veces la dosis). El comportamiento y la condición de los animales se observó diariamente y, después de 8 días, se sacrificaron para exponer su cavidad abdominal. En ninguno de los casos se alcanzó alguna DL_{50} y el comportamiento y la condición de los animales no se alteró en ningún momento (73).

Toxicidad subcrónica

El análisis correspondiente consistió en tratar a un lote de perras con *S. boulardii*, durante 6 semanas; los animales recibieron diariamente un gramo *per os* (igual a 3 capsulas de liofilizado de levadura) antes de sacrificarse. Cabe señalar que los parámetros considerados fueron: curva de peso, exámenes de sangre y orina, y observación macroscópica de hígado, bazo, riñones, cápsula suprarrenal y ovarios y, en ningún caso, se detectaron anomalías evidentes (73).

Toxicidad crónica

El estudio correspondiente se extendió durante más de 6 meses. Diariamente se administraron a ratones -en forma oral- 300 mg/kg de peso (equivalente a 24 veces la dosis de *S. bouardii* en el ser humano adulto). Por otra parte, se aplicaron del liofilizado 100 mg/kg a conejos. Después de 6 meses los animales se sacrificaron y se les sometió a una investigación inmediata, tomándose en cuenta los cambios de peso, análisis de sangre y orina, y un estudio histopatológico de hígado, corazón, bazo, estómago, intestino, cerebro, riñones y cápsulas suprarrenales (73).

En comparación con el mismo número de animales no tratados con la levadura, no se presentó cambio alguno en los parámetros mencionados.

CONCLUSIONES

- 1..El síndrome diarreico figura entre las principales causas de muerte en el paciente pediátrico, sobre todo en los países en vías de desarrollo.
- 2..Las diarreas pueden ser de origen disfuncional o asociadas a la presencia de microorganismos y/o de sus toxinas, en el tracto intestinal.
- 3..En los trastornos intestinales, la deshidratación ocurre principalmente debido a la acumulación de nutrientes -osmóticamente activos- en la luz intestinal -que rebasa la capacidad absorbente de los enterocitos- y/o por la acción de enterotoxinas sobre las criptas de Lieberkuhn y las vellosidades.
- 4..La acción terapéutica de *S. bouardii* en las afecciones intestinales es secundaria con relación a la restitución del agua y los electrolitos perdidos. Se basa fundamentalmente en su escasa o nula toxicidad, en su resistencia a numerosos antimicrobianos, en la competencia que establece con otros microorganismos -por el espacio, los nutrientes y el oxígeno-, en su

capacidad para producir varias vitaminas -útiles tanto para el hospedero como para diversos miembros de la flora habitual- y estimular al sistema intestinal de defensa, en su liberación de exoenzimas con acción sacarásica, etc.

5..En las enfermedades intestinales, otros agentes terapéuticos de apoyo provocan efectos colaterales que perjudican a niveles importantes la homeostasia orgánica del paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Diarrea aguda: consecuencias nutricionales en la infancia. Documento Técnico Nestlé Nutrition, 1983.
2. Lutte contre les maladies diarrhéiques: le programme OMS prend forme. WHO Chronicals, 1983; 32: 399-403.
3. Puffer R.R., Serrano C.V.: Patterns of mortality in childhood. PAHO Scientific Publication 262. Pan American Health Organization, Washington D.C., Documento Técnico Nestlé Nutrition, 1973.
4. Sarmiento de Barros D., Maia de Almeida J.F.: Un estudio terapéutico único en las diarreas agudas. Residencia Médica, 1982; 11(3): 90-94.
5. Bougrine M., Hadj K.H., Sebti F.Z.: Essai en double aveugle de *Saccharomyces boulardii* dans le traitement des diarrhées infantiles. Magrheb-Medical, 1982; 55: 45-47.
6. Rodríguez-Torres P.R.: Empleo de una levadura *Saccharomyces* en el tratamiento de las diarreas agudas. F. Med., 1982; 84(3): 131-134.
7. Thuller L.C.S., Martins A.M., Ornellas M.F.: Enfermedad

- diarreica. Clinica Pediátrica, 1984; 8(5): 1-3.
8. Penha F.J., Wehba P., Neto U.F.:
GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA
Editorial Medir, 2a. Edición
Brasil, 1983.
9. Sarmiento de Barros D., Quintaella J.C., Barros W.N.:
Diarrea aguda. Documento Técnico Merck, 1984.
10. Chapoy P.: Traitement des diarrhées aiguës infantiles:
essai contrôlé de *Saccharomyces boulardii*. Ann.
Pediatr., 1985; 32(6): 561-563.
11. Bernasconi P.: Acute infections diarrheas. Current
concepts of pathophysiology and a new therapeutic
approach. Documento Técnico Biocodex Laboratories, 1980.
12. Bonifaz T. A.:
MICOLOGIA MEDICA BASICA
Editorial Méndez Cervantes
México, 1990.
13. Koneman E.W., Allen S.D.:
PARASITOLOGIA EN DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO
Editorial Médica Panamericana
Buenos Aires, 1983.
14. Donaldson R.M.: The relation of enteric bacterial

- population in intestinal function and disease "en"
Gastrointestinal disease. Donaldson R.M. Saunders Co.,
New York, 1973.
15. Simon G.L., Gorbach S.L.: Intestinal flora in health and
disease "in" Physiology of the gastrointestinal tract.
Johnson Leonard R., Raven Press, New York, 1981.
 16. Freter R.: Host defense mechanisms in the intestinal
tract. Rec. Adv. Microbiol., 1970; 10: 333-339.
 17. Freter R.: *In vivo* and *in vitro* antagonisms of
intestinal host vs *Shigella flexneri*. II. Inhibitory
mechanism. J. Infect. Dis., 1979; 110: 38-46.
 18. Raibaud P., Ducluzeau R., Tancrede C.: L'effet de
barrière microbien dans le tube digestif: moyen de
defense de l'hôte contre les bacteries exogenes. Med.
Mal. Infect., 1977; 7: 130-134.
 19. Walker W.A., Hong R.H.: Immunology of the
gastrointestinal tract. J. Pediat., 1973; 83: 517-530.
 20. Casanova P.: Enquête pratique sur l'efficacité du
Saccharomyces boulardii (Ultralevure) dans la prevention
des accidents intestinaux dus aux antibiotiques.
Médecine Praticienne, 1975; 591(3): 61-65.
 21. Savage D.C.: Colonización por y supervivencia de

- bacterias patógenas en superficies mucosas intestinales
"en" Adsorción de microorganismos en la superficie.
Britton G., Marshall K.C. John Wiley & Sons, New York,
1980.
22. Mc Neil N.I., Cummings S.A., James W.P.T.: Absorción de
ácidos grasos de cadena corta por el intestino grueso
humano. Gutachten, 1978; 19: 819-822.
23. Cummings S.A.: Ácidos grasos de cadena corta en el colon
humano. Gutachten, 1981; 22: 763-779.
24. Bampoe V.: Degradación de lactosa por bacterias
entéricas humanas. Lancet, 1979; 11: 125-127.
25. Savage D.C., Fletcher M.:
BACTERIAL ADHESION. MECHANISMS AND PHYSIOLOGICAL
SIGNIFICANCE
Plenum Press
New York & London, 1985.
26. Mackowiak P.A.: The normal microbial flora. N. England
J. Med., 1982; 307(2): 83-93.
27. Allison J.J., Malloy S.E., Matson R.R.: Inactivación de
la toxina de *Clostridium botulinum* por microbios
ruminales de ganado y ovejas. App. Environ. Microbiol.,
1976; 32: 685-688.

28. Avigad S., Manuel P., Bampoe V., Walker-Smith S.A.: Anticuerpos de la mucosa del intestino delgado contra antígenos no patógenos o bacterianos de la mucosa luminal en niños pequeños con y sin diarrea. *Lancet*, 1978; 1: 1130-1132.
29. Shedlosfsky S.R., Freter R: Synergism between ecologic and immunologic control mechanisms of intestinal flora. *J. of Inf. Dis.*, 1974; 129: 296-303.
30. Portnoy B.L. Agentes antidiarreicos en el tratamiento de diarrea aguda en niños. *JAMA*, 1976; 236(7): 844-846.
31. Sack D.A.: Management of acute infectious diarrhea. *Compr. Therapy*, 1980; 6: 50-56.
32. Jaffe J.H.: Narcóticos "en" Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman & Gilman. G. Koogan, Ed. Mc Millan, 4a. edición, Rio de Janeiro, 1973.
33. Lejeune C.: Diarrhées infectieuses du nourrisson. *Rev. Pediat.*, 1980; 16(7): 407-412.
34. Summers R.V.: Role of motility in infectious diarrhea. *Gastroenterology*, 1981; 80(5): 1070-1071.
35. Ericson C.D., Du Pont L.H., Diarreas infecciosas: nuevos conocimientos y conceptos actuales "en" Avances en enfermedades digestivas. Berk J.E. Ed. Espaxa, S.A.,

Madrid, 1982.

36. Casull D.M.A.: Enfermedades del intestino delgado y del colon "en" Medicina Interna. Farreras M.A., Marin Editores, Barcelona, 1982.
37. Owyang C.T.: Treatment of chronic secretory diarrhea of origen by lithium carbonate. Gastroenterology, 1984; 3: 714.
38. Schwartz S., Storer H.E.: Manifestations of gastrointestinal disease "in" Principles of Surgery. Schwartz S. Mc Graw Hill, New York, 1984.
39. Ligny G.: Le traitement par l'ultra-levure des troubles intestinaux secondaires a l'antibiotherapie étude en double aveugle et étude clinique simple. Rev. Fr. Gastroenterol., 1975; 114: 45-50.
40. Aserkoff B.: Effect of antibiotherapy in acutis diarrhea and in the fecal excretion of *Salmonellas*. N. Engl. J. Med., 1983; 40: 155-158.
41. Chicoine L., Joncas J.H.: Emploi des ferments lactique dans la gastroenterite non bacterienne. Un. Med. Can., 1973; 102: 1114-1115.
42. Pearce J.L., Hamilton J.R.: Controlled trial of orally administered lactobacilli in acute infantile diarrhea.

- J. Ped., 1974; 84: 261-262.
43. Pozo-Oland J. y cols.: Effect of a Lactobacilli preparation on traveler's diarrhea. A randomized double blind clinical trial. Gastroenterology, 1978; 74: 829-830.
 44. Welsch M.: Sobre la prevencion de las superinfecciones post-antibioticas por microbioterapia. Revue Medicale de Liege, 1959; 12(9): 537-539.
 45. Albert O., Massot J., Courtois M.C.: Etude cinétique quantitative de la repartition de une levure vivante du genre *Saccharomyces* á différents niveaux du tractus digestif. Vie. Med., 1977; 18: 1604-1606.
 46. Tempe J.D., Steidel A.L., Blehaut H., Hasselman M., Maurier F.: Uso de *Saccharomyces boulardii* para la prevencion de la diarrea durante la alimentación entérica continua. Sem. Hosp. Paris, 1983; 59(18): 1409-1412.
 47. Donat F.: Profilaxis de los accidentes intestinales de la terapia con antibioticos mediante el perenterol. Munich Med. Wschr., 1970; 112(2): 74-77.
 48. Brugier S., Patte F.: Antagonismo *in vitro* entre Ultralevura y diferentes gérmenes bacterianos. Med.

Paris., 1975; 45: 3-8.

49. Ducluzeau R., Bensaada M.: Effet compare de l'administration unique ou en continu de *Saccharomyces boulardii* sur l'etablissement de diverses souches de *Candida* dans le tractus digestif de souris gnotoxeniques. Ann. Microbiol. (Inst Pasteur), 1982; 133B: 491-501.
50. Seguela J.P., Massot J., Nesson J., Patte F.: Acción de un *Saccharomyces* en modelos de contaminación experimental por *Candida albicans* en la rata normal y en la rata tratada con un antibiótico. Bull. Soc. Myc. Med., 1978; 7(2): 199-202.
51. Massot J., Desconclois M., Patte F.: Protective effect of a *Saccharomyces* at the time of experimental infection in the mouse. Bull. Soc. Myc. Med., 1977; 6(1): 45-48.
52. Massot J., Desconclois M., Patte F.: Effect of *Saccharomyces* on non especific immunological defenses of the body in the case of experimental bacteria infection in mouse. Bull. Soc. Myc. Med., 1977; 6(2): 277-280.
53. Massot J., Desconclois M., Astoin J.: Protection par *Saccharomyces boulardii* de la diarrhée a *Escherichia coli* du souriceau. Ann. Pharm. Fr., 1982; 40(5): 445-449.

54. Bruneel M., Patte f.: Propiedades vitamínicas B (in vitro e in vivo) de un levadura del género *Saccharomyces* (*S. boulardii* 17) prescrita para la profilaxis y el tratamiento de los accidentes ocasionados por los antibióticos. *La Clinique*, 1972; 67(683): 197-204.
55. Steidel A.L.: Tolerance de l'alimentation enterale a debit continu. Intéret de *Saccharomyces boulardii*. These de Medicine, Strasbourg, 1982; 163.
56. Bizot M.: Fenómenos de antagonismo entre diversos microorganismos: levaduras y bacterias. *La Press Medicale*, 1955; 24: 23-28.
57. Winken T.O.: Caracteres taxonómicos de *Saccharomyces cerevisiae* Hansen CBS 5926. Centraalbureau Voor Schimmelcultures (Netherlands). Yeast Division. Documento Técnico Merck, 1980.
58. Lavigne H., et al: Résistance de *S. boulardii* 17 aux antibiotiques aux sulfamides et aux produits chimiotherapiques. *Interner Forschungsbericht*, 1974.
59. Protocolos experimentales que conciernen a la especialidad "Perenterol" del laboratorio Chifarin de Roma. Instituto de Farmacología y terapéutica experimental de la Universidad de Bolonia. Cestari, A. 1967. Documento Técnico Merck, 1980.

60. Gedek B.: Zur Wirkung des Hefepräparates Floratil. MMW, 1975; 117: 97-98.
61. Chassagne P.G., et al: Los antibioticos y sus usos terapeuticos en el ejercicio diario de la medicina práctica. Maligne, 1967.
62. Curtois J.E., et al: Tratado de química biológica. 1975; (2): 643.
63. Cachin M.: Protección de la flora intestinal en el curso de la antibioterapia. Rev. Prat., 1971; 21(33): 4943.
64. Karlin R.: Dosificación de las vitaminas del grupo B en la levadura liofilizada No. 1761. Inst. Pasteur, Lyon. Pharmakol. Sachverst. Gutachten, 1966; 7: 625-628.
65. Buts J.P., Bernasconi P.: Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. Ped. Res., 1986; 20(2): 192-196.
66. Massot J., Desconclois M., Patte F.: Refuerzo por medio de un *Saccharomyces* de la acción antibiótica de la cortetraciclina sobre la salmonelosis experimental del ratón. Bull. Soc. Myc. Med., 1978; 7(1): 73-76.
67. Seguela J.P., Llanes J.P.: Depression of immune defenses by antibiotic therapy experimental restoration by a

Saccharomyces. Bull. Ste. Fr. Myc. Med., 1982; 10(1,2):
343-347.

68. Essais cliques controles en double insu de l'ultralevure lyophilis e. Etude multicentrique par 25 medecins de 388 cas. Med. Chir. Dig., 1976; 6: 401-406.
69. Gracey M., et al: Efecto de microorganismos aislados del vientre superior de niños mal alimentados en la absorción intestinal de azúcares en vivo. Am. J. Clin. Nutr., 1975; 28: 841-845.
70. Plaza-Montero J.: Estudios sobre accidentes consecutivos a los tratamientos con antibióticos. Orbe Pediátrico, 1974; 55: 56.
71. Corthier G., Dubos F., Ducluzeau R.: Prevention of *Clostridium difficile* induced mortality in gnotobiotic mice by *Saccharomyces boulardii*. Can. J. Microbiol., 1986; 32: 894-896.
72. Farriaux J.P.: Traitement diet tique des diarrhées aigu es de l'enfant. Arch. Fr. Pediatr., 1984; 41: 211-216.
73. Aourousseau M.: Toxicologische untersuchung an BCX 0300. Pharmakologisches Institut der Universitat Reims. Gutachten, 1975; 16: 876-880.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA