

Aplicaciones del Xilitol en Otorrinolaringología

Lys M. Allenstein Gondim Almeida

Historia y definición

Los azúcares son definidos como “carbohidratos de sabor dulce” Hay algunos considerados complejos, representados por los polisacáridos y, los simples, los mono y disacáridos. Los monosacáridos cuando son hidrogenados, dan origen a los poliois que son azúcares todavía mas sencillos, compuestos por seis moléculas de carbono (hexosas).¹

El xilitol es un carbohidrato, un azúcar reducido derivado de la hidrogenación de la xilose que es un azúcar simple del grupo de los monosacáridos. Apesar de ser un poliol, el xilitol no es una hexose, es una pentose que presenta cinco moléculas de carbono en su fórmula molecular (C₅H₁₂O₅-1,2,3,4,5-pentahidroxipentanol). Lo que seria solo un mero detalle es lo suficiente para justificar sus acciones y lo que lo hace tan diferente de los otros azúcares de su grupo.¹⁻²

El xilitol es muy utilizado como un complemento alimenticio en dietas con restricción calórico, en la producción de medicamentos y en la higiene oral siendo tan dulce como la sacarosa. El xilitol se encuentra en pequeñas cantidades en algunas frutas y vegetales y es producido por el propio organismo (cerca de 5 a 15g/día). Para el uso comercial este es extraído de entre otras fuentes: de la cáscara de la remolacha con posibilidad de ser obtenido por biotecnología.

En 1891 el químico alemán Emil Fischer sintetizó por primera vez el xilitol en el laboratorio. En 1950 se descubrió que era un metabolito normal en el organismo humano. En 1960 fue introducido en la dieta para diabéticos, pero fue solamente en 1963 que la FDA aprobó su uso colocándolo en el grupo de sustitutos del azúcar. En la década del 70 fueron publicados los primeros trabajos científicos importantes sobre su acción en el combate de la caries. Desde entonces este compuesto se ha destacado por presentar importantes propiedades fisicoquímicas y fisiológicas que se comentarán a continuación.¹⁻²

Metabolismo

Cuando se ingiere el xilitol, este se disuelve rápidamente en la boca y no sufre fermentación por bacterias cariogénicas. En el estómago permanece inalterado porque no lo afectan las enzimas gástricas promoviendo una sensación de saciedad. En el intestino delgado, se absorbe parcialmente por transporte pasivo y ayuda al funcionamiento del intestino grueso porque se comporta como fibra en la dieta.¹

Su principal sitio de metabolización es en el hígado, pero también se da el metabolismo en la sangre, en los eritrocitos. Sin embargo el xilitol no induce a alteraciones significativas en los niveles basales de insulina o de la glicemia sanguínea.¹

El xilitol no presenta riesgos a la salud y su único efecto colateral observado cuando se ingieren grandes cantidades, una diarrea osmótica transitoria en menor grado y frecuencia que la producida por el sorbitol o el manitol y que se detiene cuando se suspende su uso.¹⁻²

Efectos y aplicaciones Médicas /Otorrinolaringológicas

Su mayor beneficio bien documentado es la promoción de la salud bucal. El xilitol aumenta el flujo de saliva disminuyendo las gingivitis, estomatitis, queilitis angulares y lesiones provenientes del uso de las prótesis dentales mal adaptadas además de su bien establecida función preventiva de la desmineralización dentaria, de la formación de la placa dentaria y de las caries por sus mecanismos de unión con el calcio y por su acción de inhibición y antiadhesión sobre el *Streptococcus mutans*. Para este fin el xilitol puede ser utilizado bajo la forma de pasta de dientes, gel oral y soluciones, chicles y pastillas. Su asociación con el fluoruro de sodio y/o con la clorhexidina potencializa su acción porque aumenta las concentraciones de xilitol-5-fosfato, un producto activo intermediario. Otros efectos del xilitol comenzaron a ser notados a partir de esos estudios.¹⁻² En la mucosa nasal por ejemplo fue constatado que el xilitol inhibe el Estreptococo coagulase negativo aumentando el efecto de las defensas locales.¹ Su uso por medio de *sprays* nasales disminuye las crisis de rinitis alérgica y los episodios de rinosinusitis. Estudios recientes demostraron una reducción de los casos de rinosinusitis experimentales en conejos a los que se les realizó lavados nasales con una solución que contenía xilitol cuando se le inoculaban simultáneamente bacterias (*Pseudomonas aeruginosa*)⁴. En relación a su acción en las vías aéreas, se verificó que este disminuye la concentración de sal en el líquido en la superficie mejorando la inmunidad local y previniendo las infecciones pulmonares (siendo inclusive preconizado para su utilización en los casos de fibrosis quística teniendo en vista el mecanismo propio de esta patología)³⁻⁴.

Experimentos *in vitro* demuestran una reducción en el crecimiento del *Streptococcus pneumoniae*, en 35-72% en concentraciones de 1-5% del xilitol en un medio de cultivo⁵, reduciendo también la adhesión de este y del *Haemophilus influenzae* a las células de la nasofaringe.⁶ En estudios donde se realiza la exposición de diferentes cepas de *S. pneumoniae* (las más encontradas en las otitis medias agudas – OMA) a medios de cultivo que contienen xilitol para evaluación de su patrón de crecimiento, ultra estructura y viabilidad, observaron innumerables alteraciones bacterianas, tales como disminución de las divisiones y de la formación de cadenas, aumento de las auto lisis, disminución del diámetro de la cápsula polisacárido e irregularidades de la pared celular.⁷

Experimento *in vivo* utilizando el xilitol demostraron una reducción significativa en los episodios de OMA en niños.^{8,9,10} La dosis diaria requerida para combatir la OMA todavía no se ha establecido. Sin embargo un trabajo realizado en Finlandia (Uhari *et cols*), en 1996, mostró que una dosis diaria de 8,4g de xilitol bajo la

forma de chicle, masticados durante 5 minutos 5 veces al día redujó los casos de OMA en 40%.⁸ Un estudio subsecuente del mismo grupo publicado en 1998 evidenció que dosis diarias de 10g de xilitol bajo la forma de jarabe, pastillas masticables o nuevamente chicles, todos administrados 5 veces al día fueron efectivas en el combate a la OMA reduciendo respectivamente, 20%, 30%, y 40% la ocurrencia de esta infección. ⁹. En los dos estudios mencionados se observó una disminución en la prescripción de antibióticos en los grupos de niños que utilizaron el xilitol. Un estudio realizado en Brasil, utilizando el xilitol en la dosis de 200 mg, administrado junto con el fluor, en la dosis de 0.25mg bajo la forma de pastillas liberados en mamon (chupetas de bebe) especiales conocidas como FAP (*fall -asleep -pacifier*) una vez al día, (en la noche a la hora de dormir), mostró una reducción de 50% en los casos de OMA ¹⁰.

Mecanismo de Acción

Para entenderse el mecanismo de acción del xilitol en la promoción de los efectos mencionados se necesita conocer mejor al *Streptococcus pneumoniae* y el metabolismo de los carbohidratos.

Streptococcus pneumoniae

El *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria Gram positiva que se divide en el mismo plano, formando duplas o cadenas. Las bacterias encapsuladas son patogénicas y existen mas de 90 serotipos diferentes. Cerca de 60% de la población normalmente esta colonizada por esta bacteria.

El *Streptococcus pneumoniae* contiene una cápsula de polisacárido trilaminar que es un factor de protección contra la fagocitosis además de ser uno de sus principales factores de virulencia directamente dependiente de su grosor y constitución química, características que definen su serotipo.

El *Streptococcus pneumoniae* tambien presenta variantes fenotípicas de acuerdo con su expresión genética que alteran sus propiedades y la habilidad de causar enfermedades. Hay dos fases: las llamadas transparentes (menos virulentas) y las opacas (mas virulentas) de acuerdo con su forma de presentación en las colonias.¹¹

Después de la definición completa del genoma de *Streptococcus pneumoniae* se verificó que presenta 21 sistemas de enzimas diferentes dependientes de azúcares lo que corresponde a una cantidad dos veces mayor que la encontrada en otros microorganismos con genoma del mismo tamaño. Este hecho demuestra la importancia de los carbohidratos para esa bacteria.¹¹

Metabolismo de los carbohidratos

Los carbohidratos son fuentes de energía para las bacterias que utilizan sistemas complejos de enzimas para utilizarlos dentro de los cuales uno es el Sistema Fructosa- Fosfotransferase (PTS)^{1,2,11}.

Como algunas bacterias no son capaces de metabolizar el xilitol, éste se transporta por el PTS para dentro de la célula donde puede seguir por dos vías: en la primera es expulsado de la célula iniciando un “ciclo fútil” porque el compuesto es transportado hacia fuera y hacia dentro de la bacteria con gasto de energía y sin ningún aprovechamiento; en la segunda vía, el xilitol es fosforilado a xilitol-5-fosfato, un compuesto intermedio, ocurriendo un acúmulo intracelular de éste

ultimo. Una vez que se acumula dentro de la célula, el xilitol-5-fosfato se vuelve tóxico causando inhibición de las enzimas glicolíticas e inhibición del crecimiento de la bacteria cuyo tiempo de sobrevida y adhesividad queda reducido. Todo esto promovido por alteraciones metabólicas en la síntesis de proteínas y de carbohidratos que irán a influenciar el crecimiento, la adherencia (las bacterias dependen de los azúcares y proteínas para pegarse a las células del hospedero) y también la composición de la cápsula polisacarida. Al alterarse la cápsula, se altera el fenotipo. El *Streptococcus pneumoniae* expuesto al xilitol por ejemplo, toma su forma menos virulenta, transparente. Además de eso, hay algunos factores adicionales a considerar, estas formas transparentes de *Streptococcus pneumoniae* producen peróxido de hidrogeno para competir con las otras bacterias del medio; y el xilitol, un compuesto no iónico y con baja permeabilidad trans epitelial, en concentraciones superiores a 4.5% en la superficie de la mucosa, altera la osmolaridad de esta, disminuyendo las concentraciones de sal por el aumento del agua local, lo que por su vez aumenta la actividad de las células del sistema inmunológico.^{3,11}

Expectativas para el futuro

Las investigaciones hacia la aplicación del xilitol en el campo de la Otorrinolaringología se intensificaron y prosiguen desde 1995 con la publicación del estudio de Kontiokari et al, que mostró los efectos del xilitol en el crecimiento de las bacterias en la nasofaringe. Se vienen abriendo nuevos horizontes y promoviendo descubrimientos en varios sectores del área de la Salud. En el presente momento hay que resaltar:

- **Materia prima:** se están realizando estudios en varios centros del mundo inclusive Brasil, para la obtención del xilitol por vía de la biotecnología, con la intención de extraer el compuesto de forma más racional y barata. La cáscara del coco, el arroz, restos de la caña de azúcar que antes se desperdiciaban están siendo utilizadas.
- **Disponibilidad del producto:** nuevas formulas y nuevas presentaciones del xilitol con aplicaciones en diversas áreas también están llegando a cada año al mercado, haciendo el producto cada vez mas conocido y accesible al público en general
- **Biofilm:** el xilitol ya está siendo citado como una posible estrategia para combatir el proceso de formación del biofilm debido a su mecanismo de reducción de la adhesividad bacteriana

Todavía hay mucho que hacer. Deben realizarse nuevas investigaciones con la intención de establecer las propiedades reales de este compuesto que viene mostrando tanto beneficio a la Salud, definir sus formas de presentación y las dosis terapéuticas mas adecuadas.

Referencias bibliográficas

1. Peldyak J. Xylitol – Sweeten your smile. Sweet Smart. Mt Pleasant, MI: Advanced Developments Inc. p. 3-51. 1996.
2. Mäkinen KK. Can the pentitol-hexitol theory explain the clinical observations made with xylitol? *Med Hypotheses*. 54 (4): 603-13. 2000.
3. Zabner J, Seiler MP, Launspach JL, Karp PH, Kearney WR, Look DC, Smith JJ, Welsh MJ. The osmolyte xylitol reduces the salt concentration of airway surface liquid and may enhance bacterial killing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97: 11614-9. 2000.
4. Brown CL, Graham SM, Cable BB, Ozer EA, Taft PJ, Zabner J. Xylitol enhances bacterial killing in the rabbit maxillary sinus. *Laryngoscope*. 114(11): 2021-4. 2004.
5. Kontiokari T, Uhari M, Koskela M. Effect of xylitol on growth of nasopharyngeal bacteria in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 39: 1820-3. 1995.
6. Kontiokari T, Uhari M, Koskela M. Antiadhesive effects of xylitol on otopathogenic bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 41: 563-5. 1998.
7. Tapiainen T, Sormunen R, Kaijalainen T, Kontiokari T, Ikäheimo I, Uhari M. Ultrastructure of *Streptococcus pneumoniae* after exposure to xylitol. *J. Antimicrob. Chemother*. 54(1): 225-8. 2004.
8. Uhari M, Kontiokari T, Koskela M, ET AL. Xylitol chewing gum in preventing acute otitis media. *Br Med J*. 313: 1180-4. 1996.
9. Uhari M, Kontiokari T, Niemelä M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics*. 1998; 102: 879-84. 1998.
10. Gondim L, Suhonen J, Antila M, Sih T. Xylitol release pacifier in the prevention of acute otitis media. In: Lim DJ, Bluestone CD, Casselbrant MT. *Recent Advances in Otitis Media (Proceedings of the Eighth International Symposium)*. Ontario, Canada, BC Decker; p. 143-5, 2005.
11. Tapiainen T. Microbiological effects and clinical use of xylitol in preventing acute otitis media. PhD. diss, Oulu. University of Oulu, 2002.