

PROBIOTICOS y PREBIOTICOS

Existe gran cantidad de información sobre la **influencia del microbioma en la salud humana y los resultados en salud**. Actualmente se reconoce que no solo la dieta y el estilo de vida lo modifican, sino también el uso de distintos medicamentos, no solo los antibióticos (**VER Boletín 259 de nuestro CIM**). Se han desarrollado nuevas herramientas terapéuticas que intentan hacer uso de estos conocimientos para generar beneficios en los pacientes. **Entre las estrategias terapéuticas que se plantean pueden diferenciarse las que utilizan microorganismos vivos y las que utilizan componentes no vivos**.

Los **productos que contienen microorganismos vivos se denominan comúnmente probióticos** y al administrarse en cantidades adecuadas pueden generar un beneficio en la salud. Tienen la capacidad de replicarse en el huésped y persistir durante un tiempo adecuado para impartir distintos efectos. Pueden afectar los mecanismos inmunológicos de la mucosa, al interactuar con microorganismos comensales o potencialmente patógenos; generar productos metabólicos finales, como ácidos grasos de cadena corta; y comunicarse con las células del huésped utilizando señales químicas. Estos mecanismos conducen a que actúen como antagonistas de patógenos potenciales, a una mejora del ambiente intestinal, a reforzar la barrera intestinal, regular la inflamación y la respuesta inmunitaria frente a provocaciones antigénicas.

Hay una gran disponibilidad de **suplementos en el mercado que contienen probióticos, variando la presentación y la composición de cepas bacterianas**. Es posible **incorporarlos con el consumo de ciertos alimentos como el yogurt u otros productos fermentados mediante bacterias** (chucrut, kombucha, kefir). Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las más utilizadas como probióticos. En condiciones normales, estas bacterias son parte de la microbiota intestinal. Las bacterias *Lactobacillus* se clasifican como bacterias ácido lácticas, que tienen en común su capacidad para producir ácido láctico a partir de carbohidratos. Esto las hace útiles para la fermentación de alimentos, lo que favorece la conservación. Además se utiliza la levadura *Saccharomyces boulardii* y algunas de las especies *E. coli* y *Bacillus*. Entre los agentes nuevos se incluyen *Clostridium butyricum*.

La segunda clase de **agentes terapéuticos abarca cualquier componente no vivo que ejerza un efecto beneficioso sobre el microbioma**. Los posibles ejemplos dentro de este grupo incluyen a los **prebióticos**, péptidos, algunos microorganismos inactivados, ciertas moléculas pequeñas y bacteriófagos.

Los **prebióticos** son sustancias derivadas de alimentos que no pueden ser digeridos y contribuyen al crecimiento o a la actividad de ciertas bacterias. Son utilizados como sustrato por los microorganismos del microbioma gastrointestinal, generando un incremento en su número. Los compuestos más comunes son la inulina y la oligofructosa.

Los prebióticos no se digieren, pero se fermentan en el colon, lo que da lugar a efectos positivos:

- ✓ Aumentan el número de bacterias beneficiosas en el colon (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*).
- ✓ Favorecen la absorción de minerales: calcio, hierro, magnesio y zinc.

- ✓ Actúan en la prevención de la diarrea o el estreñimiento, dado que aumentan el tamaño de las heces y acortan la duración del tránsito intestinal.
- ✓ Reducen los lípidos en sangre (colesterol y triglicéridos)

Se considera que el aumento de bifidobacterias colónicas es beneficioso para la salud humana gracias a la producción de compuestos que impiden el crecimiento de patógenos, reduciendo los niveles sanguíneos de amoníaco, y produciendo vitaminas y enzimas digestivas.

La **oligofruktosa prebiótica** está presente naturalmente en muchos alimentos como trigo, cebollas, bananas, miel, ajo, puerro, y también se puede aislar de la raíz de achicoria o se la puede sintetizar enzimáticamente a partir de la sacarosa.

La **inulina** es un polisacárido presente en un gran número de alimentos de origen vegetal como el alcáucil, los espárragos, cebolla, banana, ajo, distintos cereales y achicoria.

La **fibra dietética**, también conocida como fibra alimentaria, incluye partes de los alimentos vegetales, polisacáridos complejos, que son resistentes a la hidrólisis por los enzimas digestivos del ser humano. Debido a su capacidad hidrofílica, retienen agua y nutrientes hidrosolubles, como los azúcares, fijan ácidos biliares y minerales, y aumentan la viscosidad y el volumen del contenido intestinal. Estos cambios influyen en la motilidad gastrointestinal, la hidrólisis enzimática y la absorción de nutrientes, como la glucosa y determinadas moléculas lipídicas, enlenteciendo su paso a la sangre en el período posprandial.

La **fibra insoluble**, menos fermentable, promueve la mecánica intestinal y aumenta el volumen de las heces, útil en estreñimiento o evacuación irregular. Presente en: harina de trigo integral, salvado de trigo, frutos secos, legumbres y verduras (coliflor, papas).

La **fibra soluble**, en general fermentable, aumenta la biomasa bacteriana, el bolo fecal y la retención de agua. Presente en: manzanas, membrillo, zanahoria, avena.

Hoy en día hay productos que contienen prebióticos y probióticos, denominados **simbióticos**, donde los prebióticos son agregados para aumentar la supervivencia y crecimiento de los probióticos.

El uso extendido en la población de estos productos, el creciente arsenal de suplementos disponibles y el fácil acceso en nuestro país, plantea la importancia de considerar tanto su efectividad como su seguridad.

Aplicaciones

Para el uso y estudio de estos suplementos es importante puntualizar en primer lugar para qué condición está destinada su aplicación, y en caso de los probióticos también se debe definir con exactitud qué cepas de bacterias se utilizan.

Celiaquía: Diversos estudios mostraron evidencia de que tendría un efecto beneficioso en la mejora de la sintomatología gastrointestinal al ser usados como acompañamiento de una dieta libre de gluten (DLG), aunque es necesario estudiarlo en un mayor número de pacientes.

Los estudios pivotaes sobre la suplementación de la dieta libre de gluten con **probióticos, como *Bifidobacterium y Lactobacilli***, informaron un potencial para restaurar la composición de la microbiota intestinal y pre digerir el gluten en la luz intestinal, reduciendo la inflamación asociada con la ingesta de gluten, la permeabilidad intestinal y la producción de citoquina y anticuerpos. Estos hallazgos podrían explicar una mejora en los síntomas y la calidad de vida en pacientes tratados con DLG y probióticos.

La inclusión de **prebióticos** en la DLG también podría ser fácil de administrar y útil como tratamiento adyuvante para la celiacía, con el poder de estimular el crecimiento de cepas de bacterias



potencialmente promotoras de la salud (por ahora hay pocos estudios, usando: **inulina enriquecida con oligofruktosa, lactulosa y ácido lactobiónico**).

Cáncer colorrectal: tanto los **probióticos** (*Lactobacillus acidophilus, plantarum, rhamnosus kefir casei delbrueckii; Bifidobacterium infantis, breve, longum; Streptococcus thermophilus*) como **prebióticos** han demostrado mejorar los biomarcadores asociados con este cáncer, hallazgos recientes también sugieren que algunos probióticos pueden aliviar los síntomas adversos relacionados con la terapia contra el cáncer. Son limitados los datos que muestran algún beneficio en la prevención del cáncer colorrectal en humanos.

Diarrea relacionada con antibióticos (ATB): Durante el tratamiento con ATB, consumir **probióticos** lo antes posible tiene un efecto positivo y seguro en la prevención de la diarrea relacionada con ATB en adultos, ayudando a mantener la estabilidad de la flora intestinal y prevenir el crecimiento excesivo de patógenos. Se recomienda comenzar dentro de los 2 días de iniciado el ATB, para reducir significativamente la incidencia. Con respecto a la duración óptima del tratamiento, se sugiere prolongar el uso de probióticos durante toda la terapia con ATB. La necesidad de continuar la suplementación después del final del tratamiento antibiótico aún necesita más evidencia clínica y apoyo teórico. La suplementación con *S. boulardii* o *Lactobacillus* parece ser la más efectiva; ya que mejora la tasa de supervivencia del epitelio intestinal, preserva la integridad del citoesqueleto y también secreta proteínas similares a lectinas para prevenir los biofilms producidos por varios patógenos. Asociar a la dieta **fibra** fermentable, esencialmente **fructooligosacáridos e inulina**, juega un papel importante a la hora de controlar la diarrea generada por los ATB en el microbioma intestinal.

Estreñimiento funcional: Los pacientes con estreñimiento muestran diferencias en la composición de su microbioma, presentando una menor diversidad y mayor abundancia de bacterias. Se atribuye como posibles causas a variaciones geográficas, étnicas, edad, resistencias antibióticas o consumo de fármacos. Las bacterias intestinales desconjugan los ácidos biliares primarios, y se ha asociado una conjugación excesiva con un aumento del tiempo de tránsito y estreñimiento. Por estos motivos se propone la corrección de la disbiosis intestinal para la mejoría de síntomas de estreñimiento.

El tratamiento con **probióticos**, principalmente con las especies *Bifidobacterium lactis DN-173010 y HN019, Lactobacillus reuteri y L. casei Shirota, o combinaciones de ellas*, parece ser efectivo como estrategia para mejorar los síntomas de los pacientes con estreñimiento y estreñimiento funcional.

El uso de **prebióticos, como inulina, lactulosa y lactilol** trae beneficios en la frecuencia de las deposiciones, la consistencia de las heces y el tiempo de tránsito intestinal en los pacientes con estreñimiento funcional. En el caso específico de la lactulosa, además de presentar un efecto osmótico y su actividad como prebiótico, existe evidencia suficiente que respalda que su utilización promueve cambios favorables en la composición de la microbiota. El consumo de **fibra** mejora el estreñimiento leve y moderado, debido al incremento de la masa fecal.

Síndrome de intestino irritable: Los estudios publicados muestran consistentemente una reducción de los síntomas y una mejora en la calidad de vida de los pacientes como resultado de tratamientos con **probióticos**. Se han asociado las bacterias de varias cepas de *Lactobacillus y Bifidobacterium*, además de *Escherichia coli DSM17252, Enterococcus faecium NCIMB 30176, Saccharomyces boulardii CNCM I-745, Bacillus coagulans GBI-30, 6086 y Pediococcus acidilactici CECT 7483*. Estas cepas, en combinación **prebióticos** como **fructooligosacáridos de cadena corta y galactooligosacáridos**, han mostrado buenos resultados en la disminución de la gravedad del dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal y mejoría de los hábitos intestinales.

Malabsorción de la lactosa: El consumo de **yogurt con cepas de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*** mejora la digestión de la lactosa y reduce los síntomas relacionados con su intolerancia.

Alergia a la proteína de la leche: Se propone el uso de probióticos ya que podría modular la respuesta a los antígenos alimentarios en este síndrome. La evidencia muestra que el uso de estos suplementos podría aliviar los síntomas y promover la inducción de la tolerancia a los alérgenos, especialmente con la administración de ***Lactobacillus rhamnosus GG***, pero se necesitan más estudios.

Respuesta inmunitaria: Varias cepas **probióticas** y el **prebiótico oligofructosa** son útiles para mejorar la respuesta inmunitaria ante infecciones del tracto respiratorio causadas por virus como la influenza y los virus sincitiales. Las cepas de elección son ***L. paracasei*, *L. casei* y *L. fermentum***. Se produce una mejora en la inmunidad al activar la secreción de inmunoglobulina A y aumentar la actividad de las placas de Peyer, neutrófilos, macrófagos, entre otros. Causan una mejora en los síntomas y acortan la duración de la infección.

Depresión: Estudios preclínicos demostraron una relación entre el consumo de **probióticos** y los niveles de adrenalina, noradrenalina y serotonina, entre otros neurotransmisores críticos relacionados con la depresión. En el caso de la serotonina se cree que los **probióticos** aumentan la producción de triptófano libre, lo que llevaría a incrementar la producción de este neurotransmisor y a facilitar la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La mayoría de los estudios clínicos muestran que podría tener un efecto positivo en la mejora del estado de ánimo, la ansiedad y los síntomas cognitivos presentes en el trastorno depresivo mayor. De las cepas estudiadas, ***Lactobacillus* y *Bifidobacterium*** han mostrado los efectos más beneficiosos.

Enfermedades neurodegenerativas:

Estudios en pacientes con **enfermedad de Alzheimer** mostraron que la suplementación con ***L. plantarum 29*** condujo a un mejor rendimiento cognitivo y a un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro en sangre. Se observó la modificación de distintos marcadores sanguíneos, como por ejemplo el aumento de glutatión total, así como también una mejoría en distintos factores estrechamente relacionados con esta patología: incrementó la sensibilidad a la insulina, produjo una disminución de las citocinas proinflamatorias y de distintos marcadores biológicos asociados al estrés oxidativo.

En cuanto a la **enfermedad de Parkinson** los beneficios están principalmente relacionados con la mejoría de los síntomas gastrointestinales: la suplementación con **cepas de *Lactobacilos*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*** resultó en mejores hábitos intestinales, alivio del dolor y distensión abdominal, mejor consistencia de las heces y disminución del estreñimiento. Además se lo ha asociado a una mejoría significativa en la homeostasis de la insulina.

Esclerosis múltiple (EM): La modulación del microbioma intestinal mediante **probióticos** es beneficiosa para el tratamiento de la EM. Los resultados de los estudios muestran que: la administración de la mezcla de probióticos (***Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus***) en pacientes con EM cambia su microbiota intestinal para modular la respuesta inmunitaria innata periférica antiinflamatoria mediante la regulación de los monocitos intermedios; ***Lactobacillus paracasei* y *L. Plantarum*** reducen la inflamación del SNC mediante la inhibición de las citoquinas proinflamatorias; y ***Lactobacillus reuteri*** cambia la microbiota intestinal y modula citoquinas.

En pacientes con EM remitente recidivante (EMRR), la suplementación con **probióticos** puede estar asociada con una progresión más lenta de la discapacidad, síntomas depresivos reducidos y mejoras en la salud general, según los hallazgos de un metanálisis publicado recientemente. Las cepas consideradas

en los estudios incluyen: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus reuteri*.

Siendo que los **prebióticos** sirven como alimento para los probióticos, y la inflamación activa en la EM podría deberse a las profundas alteraciones en el microbioma intestinal, se esperan buenos resultados de los estudios actualmente en curso.

Seguridad:

Hay que tener en cuenta que estos productos, si bien se propone su uso para la prevención o tratamiento de ciertas enfermedades, se clasifican como un suplemento alimentario. Por lo tanto, los criterios de evaluación de seguridad son menos estrictos que los de un medicamento.

Los **probióticos** se consideran productos seguros en general. No solo se tiene en cuenta la seguridad inherente a cada cepa utilizada sino también a la calidad en la producción, ya que es importante evitar la contaminación con microorganismos potencialmente peligrosos. Los pacientes con ciertas inmunodeficiencias, síndrome de intestino corto y niños prematuros son potencialmente más susceptibles a sufrir efectos adversos, siendo la principal preocupación la posibilidad de sufrir episodios de infección, aunque hay poca evidencia en relación. Han sido descritos en algunos casos síntomas gastrointestinales menores, como calambres abdominales, náuseas, heces blandas, flatulencia y alteración del gusto. En general las cepas de bacterias *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomyces* han sido utilizadas de forma segura incluso en personas con este tipo de afecciones.

Los **efectos secundarios de los prebióticos** son principalmente el resultado de sus funciones osmóticas, pudiendo ocasionar diarrea, hinchazón, calambres y flatulencia, sobre todo al consumir cantidades elevadas.

Bibliografía:

- ANMAT. Disp 2873/2012. Comisión evaluadora de probióticos y prebióticos.
- Davani Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I y col. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019; 8(3):92
- Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2(Suppl 2):S129-34
- Drago L. Probiotics and Colon Cancer. *Microorganisms*. 2019;7(3):66
- Gómez López A. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. *Biomedica*. 2019;39(4): 617–621.
- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Probiotics. Prebiotics. Consensus. Disponible en: <https://isappscience.org/for-clinicians/resources/probiotics/>
- Kiousi DE, Kouroutzidou AZ, Neanidis K y col. Evaluating the Role of Probiotics in the Prevention and Management of Age-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3628.
- Liao W, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469-480.
- Marasco G, Ciota GG, Rossini B y col. Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients*. 2020;12(9):2674.
- Mirashrafi S, Hejazi Taghanaki SZ y col. Effect of probiotics supplementation on disease progression, depression, general health, and anthropometric measurements in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2021. doi:10.1111/ijcp.14724.
- Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M y col. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *Sci Food*. 2020, 4(17)
- Organización Mundial de Gastroenterología. Guías Probióticos y Prebióticos. 2017. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>
- Ravi AK, Muthukrishnan SK. Combination of Probiotics and Natural Compounds to Treat Multiple Sclerosis via Warburg Effect. *Adv Pharm Bull*. 2022;12(3):515-523.
- Sastre Gallego A. Fibra y prebióticos: conceptos y perspectivas. *Gastroenterología y Hepatología*. 2003;2- 6(Supl.1):6-12.