

Probióticos, prebióticos y simbióticos

Benítez, Joel²; Zamboni, Enzo¹⁻²; Salame Marcelo²; Cerutti, Raúl¹; Soto, Lorena¹;

Baroni, Dante¹ y Poluján Dianela¹

¹Cátedra de Tecnología de Alimentos - Departamento de Salud Pública - Facultad de Ciencias Veterinarias - Universidad Nacional del Litoral. Esperanza, Santa Fe, Argentina.

²Diagramma S.A. Biotecnología. Santa Fe, Argentina



Introducción

Los alimentos funcionales son promotores de la salud y su uso se asocia con la reducción del riesgo enfermedades degenerativas crónicas y no transmisibles. Los simbióticos son un ejemplo de estos alimentos. La asociación de uno (o más) probióticos con uno (o más) prebióticos se llama simbiótico, y muestra una acción sinérgica. Los simbióticos han sido muy estudiados y su uso en combinación con antibióticos o en forma aislada se muestra como una alternativa prometedora para el restablecimiento de la microflora autóctona intestinal. Este efecto contribuye a aumentar la absorción gastrointestinal y la inmunidad de los pacientes^{10, 17}.

El uso de alimentos funcionales, especialmente simbióticos, se ha incorporado en la dieta de pacientes con determinados tipos de cáncer con el objeto de mejorar su estado de salud general. Es común la ocurrencia de cambios en la composición de la flora gastrointestinal humana debido a factores ambientales y dietarios relacionados con infecciones perioperatorias^{9,12}. La razón por la cual estos pacientes son más susceptibles a contraer infecciones que otros pacientes quirúrgicos son multifactoriales. A pesar de esto, la traslocación bacteriana es considerada como la causa principal de infección postoperatoria⁶. Diversos estudios muestran que el tratamiento con simbióticos puede ser

una buena estrategia para la prevención y reducción de infecciones postoperatorias. La magnitud del efecto dependerá de la composición y concentración de microorganismos en el compuesto^{6,15, 24}.

Probióticos

FAO/OMS definen como probiótico a todo organismo vivo, el cual cuando se administra en dosis adecuadas, confiere beneficios a la salud del huésped. Algunos de los beneficios destacados son disminución de intolerancia a la lactosa, tratamiento de diarreas, descenso del colesterol sérico, incremento de la respuesta inmune y efectos anticarcinogénicos¹⁹.

Rafter *et al.*¹⁴ sugieren diversos mecanismos de acción. Los factores principales son la estimulación de la respuesta inmune del huésped (mediante el incremento de la actividad fagocítica y la síntesis de IgA y la activación de los linfocitos T y B); unión y degradación de compuestos con potencial carcinogénico; cambios cuali y/o cuantitativos en la microbiota intestinal involucrada en la producción de carcinógenos; producción de compuestos antimutagénicos en el colon (butirato, por ejemplo); cambio en la actividad metabólica de la microbiota intestinal; alteración de las condiciones fisicoquímicas del colon con descenso del pH; y efectos fisiológicos sobre el huésped^{2,5,14,19}.

Los probióticos comprenden bacterias completamente estudiadas y cuantificadas como también cultivos bacterianos no definidos. *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium* y, especialmente, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* están presentes en todos los cultivos. Por otro lado, no se conoce la composición ideal que estimula mejor las propiedades probióticas in vivo. Los productos con una composición no definida tienen mejor acción probiótica que aquellos con una composición definida^{4,9,17}.

Los lactobacilos son bacterias anaeróbicas facultativas predominantes en el intestino delgado. Entre estos podemos citar *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus acidophilus*¹³. Inhiben la proliferación de microorganismos patógenos por medio de la ocupación de los sitios de unión, el consumo de nutrientes y la producción de ácidos orgánicos que reducen el pH intestinal¹². Las bifidobacterias son anaeróbicas estrictas o anaeróbicas y normalmente prevalecen en el intestino grueso y tienen un rol benéfico en casos de diarreas (Tabla 1).

Tabla 1 – Aplicación de *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* en situaciones dínicas.

Cepas	Situación clínica
<i>Lactobacillus casei</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención de diarreas asociados a antibióticos en adultos - Prevención de diarreas por <i>C. difficile</i> en adultos - Terapia adyuvante para erradicación de <i>H. pylori</i> - Complementa el crecimiento de <i>Lactobacillus acidophilus</i> - Ayuda en la digestión y reduce la intolerancia a la lactosa y la constipación
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros - Prevención de diarreas por <i>C. difficile</i> en adultos - Prevención de diarreas asociadas a antibióticos en adultos - Tratamiento de diarreas infecciosas agudas en niños - Produce lactasa - Incrementa la inmunidad
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de diarreas infecciosas agudas en niños - Prevención de diarreas asociadas a antibióticos en niños - Prevención de diarreas asociadas a antibióticos en adultos - Prevención de diarreas nosocomiales - Terapia adyuvante para erradicación de <i>H. pylori</i> - Alivia los síntomas del Síndrome de Intestino Irritable
<i>Bifidobacterium lactis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros - Prevención de diarreas por <i>C. difficile</i> en adultos - Prevención y mantenimiento de la remisión en la pouchitis

Prebióticos

El término prebiótico fue utilizado por Gibson y Roberfroid en 1955 para describir "ingredientes nutricionales no digeribles que benefician selectivamente al huésped estimulando el crecimiento y la actividad de una o más bacterias benéficas en el colon, mejorando la salud del hospedador"⁷. La acción primaria es estimular el crecimiento y activación del metabolismo de algunos grupos de bacterias benéficas en el tracto intestinal. De este modo, los prebióticos están estrechamente relacionados a los probióticos como "alimento" de estas bacterias^{3,13}.

Características generales de los prebióticos

No deben ser metabolizados o absorbidos durante su pasaje a través del tracto digestivo superior; deben servir como sustrato para uno o más bacterias intestinales benéficas (estimular su crecimiento y/o volverlas metabólicamente activas); poseer la capacidad de alterar favorablemente la microflora intestinal e inducir efectos benéficos sistémicos en el huésped.

Sustancias prebióticas

Azúcares no absorbibles, fibras, oligosacáridos y alcoholes de azúcares se incluyen en el concepto de prebióticos. De este grupo, los oligosacáridos -polisacáridos de cadena corta con tres a diez azúcares simples unidas han recibido la mayor atención debido a las numerosas propiedades prebióticas que se les asignan^{13,23}. Los fructooligosacáridos (FOS) son polisacáridos que han

demostrado ser buenos prebióticos, "alimentando" selectivamente algunas especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y reduciendo la cantidad de otras bacterias tales como *Bacteroides*, *Clostridium* y coliformes^{3, 23}.

Los probióticos pueden generarse naturalmente en semillas y raíces de algunas plantas, tales como achicoria, cebollas, ajo, alcachofas, espárragos, cebada, centeno, soja, garbanzos y lupines. También pueden extraerse por cocción o acción enzimática o alcoholica. Existen también oligosacáridos sintéticos obtenidos por polimerización directa de disacáridos provenientes de la pared celular de levaduras y por fermentación. Los oligosacáridos sintéticos han mostrado buenos resultados como prebióticos con pocos efectos adversos^{11, 22, 23}.

Las sustancias prebióticas estimulan el crecimiento de una gran cantidad de bacterias benéficas intestinales, las cuales mediante su acción metabólica reducen el pH mediante el incremento de la concentración de ácidos orgánicos. Se especula que los oligosacáridos podrían actuar también estimulando el sistema inmune de manera indirecta, mediante la reducción de la traslocación intestinal de patógenos determinantes de procesos infecciosos una vez que alcanzan el torrente sanguíneo^{13, 23}.

Simbióticos

Los simbióticos están compuestos de microorganismos vivos que, cuando se administran en dosis adecuadas, pueden beneficiar al hospedador. Están formados por la

asociación de uno o más probióticos con uno o más prebióticos. Los prebióticos son complementarios y sinérgicos de los probióticos, presentando así un efecto multiplicador de sus acciones aisladas¹. Esta combinación permite la supervivencia de las bacterias probióticas en los alimentos y en condiciones del medio gástrico¹³.

Entre las funciones de las cepas simbióticas, el incremento de la resistencia contra patógenos es la mejor caracterizada. El uso de cultivos probióticos excluye potencialmente a los microorganismos patógenos, los cuales son inhibidos mediante la producción de ácidos orgánicos (lactato, propionato, butirato y acetato) y bacteriocinas, aumentando los mecanismos de defensa natural. La modulación de la microbiota intestinal ocurre a través de un mecanismo llamado "exclusión competitiva" y las cepas más influyentes en estos casos son *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus plantarum*⁸.

Otro factor relevante es la barrera intestinal clínica, puesto que los pacientes desnutridos generalmente presentan pérdidas en el balance de dicha barrera. La microflora es un constituyente importante de la barrera de defensa intestinal mediante la promoción de la respuesta inmune local y sistémica, con respuesta inflamatoria intensa.

El uso de simbióticos optimiza el sistema inmune intestinal y promueve el control de la flora. Esto disminuye la incidencia de infecciones debido al incremento ocasionado por los probióticos de linfocitos circulantes y citoquinas, los cuales estimulan la fagocitosis. Los prebióticos en cambio, incrementan la liberación de altos niveles de ácido láctico y consecuentemente promueven el descenso del pH colónico^{4,19}.

La acción de los microorganismos, principalmente bifidobacterias, en el tracto digestivo influye favorablemente en la cantidad, biodisponibilidad y digestibilidad de algunos nutrientes en la dieta. Esto ocurre por medio del descenso del pH intestinal o la presencia de lactato de hierro en el intestino o mediante la liberación, por medio de las bacterias lácticas, de varias enzimas en el lumen intestinal para ejercer efectos sinérgicos en la digestión y aliviar los síntomas de la absorción deficiente de nutrientes tales como calcio, magnesio y hierro, cuadro común en pacientes con pancreatitis crónica¹⁸.

El uso de simbióticos conduce al incremento de la absorción de calcio, probablemente, el mecanismo se deba a la modificación del pH y su influencia sobre la absorción intestinal de fósforo y magnesio. La estimulación de la absorción de calcio ocurre cuando las sustancias prebióticas son fermentadas en el colon por la microflora local, especialmente bifidobacterias productoras de gas, ácidos orgánicos y ácidos grasos de cadenas. Estos ácidos grasos de cadena corta son los responsables del decrecimiento del pH del lumen intestinal,

causando un incremento en la concentración de minerales ionizados, y consecuentemente, un incremento en la solubilidad del calcio y su subsecuente intercambio activo y difusión pasiva¹⁸.

El incremento en la biodisponibilidad de hierro puede explicarse mediante el descenso del pH intestinal debido a la presencia de productos de fermentación (propionato, butirato y acetato) de bifidobacterias que causan la solubilización de minerales y sus complejos preformados, incrementando la absorción de hierro solubilizado, el cual es mejor absorbido por el borde en cepillo de los enterocitos²⁰. Otra hipótesis para esta mejora en la absorción de hierro puede relacionarse a la presencia de lactato de hierro, derivado del ácido láctico producido por los probióticos, el cual es mejor absorbido por las membranas celulares. El incremento en la biodisponibilidad de hierro podría estar relacionado con el incremento en la absorción de calcio, el cual disminuye la posibilidad de formación de complejos insolubles con el hierro a pesar de que los probióticos incrementan el tránsito intestinal²⁰.

En casos de diarrea se espera que la porción probiótica del simbiótico opere excluyendo a la bacteria patógena mediante competencia por los sitios de unión de la mucosa intestinal, mientras que la porción prebiótica, con la acción de los FOS a través de un mecanismo de acción selectiva, promueva solamente el crecimiento de bifidobacterias y esto ayude al balance de la microbiota intestinal¹⁸.

El efecto de la administración de inulina y FOS sobre la glucosa sanguínea y la insulina no está completamente dilucidado y los datos disponibles en este aspecto son a veces contradictorios, indicando que estos efectos dependen de la condición fisiológica, como del ayuno, del estado postprandial o la presencia de diabetes. Sin embargo, los estudios realizados coinciden en que inulina y FOS influyen en la absorción de nutrientes, especialmente carbohidratos, enlenteciendo el vaciamiento gástrico y/o el descenso del tiempo de tránsito en el intestino delgado⁸.

El uso de simbióticos, entre otros beneficios, puede incrementar la concentración de bifidobacterias, mejorar el control de la glucemia, reducir el colesterol sanguíneo y optimizar el balance de la flora intestinal saludable, lo cual ayuda a la reducción de la constipación y/o diarrea, incrementando la permeabilidad intestinal y estimulando el sistema inmune²⁵.

Los simbióticos proporcionan la acción conjunta de probióticos y prebióticos, por lo cual pueden clasificarse como componentes funcionales de la dieta que pueden aumentar la sobrevivencia de los probióticos durante su pasaje a través de tracto digestivo superior, puesto que su sustrato específico estará disponible para la fermentación¹⁰.

TABLA 2 – Dosis recomendadas basadas en evidencias de los probióticos más utilizados

Cepas	Concentración
<i>Lactobacillus casei</i>	10 ¹⁰ CFU – 2 x día
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10 ⁹ - 10 ¹⁰ CFU – 1-3 x día
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	10 ¹⁰ - 10 ¹¹ CFU – 2 x día
<i>Bifidobacterium lactis</i>	10 ¹⁰ CFU – 2 x día

Dosis de uso de simbióticos

De acuerdo a las Regulaciones Técnicas, la porción probiótica de un simbiótico debe tener un recuento mínimo de células viables del orden de 10⁸-10⁹ UFC en la toma diaria recomendada. La concentración de células viables deberá ajustarse en la preparación inicial teniendo en cuenta la supervivencia, de manera de alcanzar un mínimo de 10⁷ UFC al llegar al intestino²¹. En la tabla 2 se presentan las dosis recomendadas de los probióticos más utilizados.

Para la porción prebiótica se demostró que 10 g/día de FOS es una dosis bien tolerada, pero 4 g/día de FOS o inulina es el mínimo requerido para promover el crecimiento de bifidobacterias y, más aún, que el uso de 14 g/día o más de inulina puede causar malestar intestinal¹⁶. Algunas personas pueden experimentar efectos secundarios relacionados con la ingestión de probióticos debido a la muerte de patógenos en el ámbito intestinal, ya que liberan productos celulares tóxicos (reacción de mortandad). En tales casos, se debe persistir en el uso de probióticos para que haya una mejora en los síntomas. Se ha observado un leve incremento en la producción de gas, malestar abdominal y, en muy raros casos, diarrea que se resuelve de manera espontánea con el correr de los días^{2,4,12}.

Bibliografía

- Bengmark S, Urbina JJ, O. Simbióticos: una nueva estrategia em el tratamiento de pacientes críticos. *Nutrición Hospitalaria*. 2005; 20(2): 147-156.
- Delcenserie, V., et al., Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol*, 2008. 10(1-2): p. 37-54.
- Denipote, F.G., E.B. Trindade, and R.C. Burini, Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer. *Arq Gastroenterol*, 2010. 47(1): p. 93-8.
- Fooks, L.J. and G.R. Gibson, Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*, 2002. 88 Suppl 1: p. S39- 49.
- Gaudier E, Michel C, Segain JP, Cherbut C, Hoebler C. The VSL#3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. *J Nutr*. 2005; 135:2753-61.
- Gianotti L et al A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010 January 14; 16(2): 167-175.

- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition* 1995; 125: 1401-1412.
- Gil A, Bengmark S. Control biológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos, probióticos y simbióticos. *Nutrición Hospitalaria*. 2006; 21: 73-86.
- Gillor, O., A. Etzion, and M.A. Riley, The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008. 81(4): p. 591-606.

- Hord, N.G., Eukaryotic-microbiota cross-talk: potential mechanisms for health benefits of prebiotics and probiotics. *Annu Rev Nutr*, 2008. 28: p. 215-31.
- Horvat M, Krebs B, Potrc S, Ivanecz A, Kompan L. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. *Wien Klin Wochenschr*. 2010 May;122 Suppl 2:26-30.
- Organização Mundial de Gastroenterologia (OMGE). Guías prácticas: Probióticos e Prebióticos, 2011. Disponível em http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_pt_2012.pdf
- Park, J. and M.H. Floch. Probiotics, probiotics, and dietary fiber in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007. 36(1): 47-63.
- Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:849-59.
- Rayes, N., et al., Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg*, 2007. 246(1): p. 36-41.
- Roberfroid MB. Prebiotics and Probiotics: are they function foods? *American Journal Nutrition*. 2000; 71: 168-187.
- Ruemmele, F.M., et al., Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009. 48(2): 126-41.
- Saad SMI. Probiótico e Prebiótico: o estado da arte. *Rev. Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006; 42: 01 – 16.
- Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(suppl) : 1147S-51S.
- Santos FL et al. Utilização de Probióticos na Redução da Anemia Ferropriva. *Diálogos & Ciências: Revista de Rede de Ensino da FTC*. 2008; 7 (2): 13-22.
- Stefe CA, Alves MAR, Ribeiro RL. Probióticos, Prebióticos e Simbióticos – Artigo de Revisão. *Revista Saúde e Ambiente*. 2008; 1 (3): 16-33.
- Tanaka, et al. Impact of perioperative administration of synbiotics in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: A prospective randomized controlled trial. *Surgery*. 2012. Nov; 152(5): 832- 42.
- Usami M, et al. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 May; 35(3):317-28.
- Van Santvoort HC et al. Probiotics in surgery. *Surgery*. 2008 Jan; 143(1):1-7. Epub 2007 Nov .8.
- Willian M, Mabel A, Alberto B. Probióticos, Prebióticos y Simbióticos en pacientes críticos. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2006; 21:155-162.