



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROBIOTA Y OBESIDAD

Prebióticos, probióticos y simbióticos

M. E. Icaza-Chávez

Hospital Star Médica de Mérida

Recibido el 31 de mayo de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

Probióticos. El uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede producir síntomas intestinales.^{1,2} Compare y cols.³ mostraron el efecto de *Lactobacillus paracasei* subespecie *paracasei* (LP-F19) sobre los síntomas intestinales en pacientes que usan IBP a largo plazo. Ochenta y cuatro pacientes recibieron 40 mg/día de pantoprazol por 6 meses y se aleatorizaron a LP-F19 o placebo (PBO). Cuatro y 27% de los pacientes de los grupos LP-F19 y PBO tuvieron por lo menos un síntoma a los 3 meses ($p = 0.04$). A los 6 meses, los porcentajes fueron de 18% y 57% respectivamente ($p = 0.01$). Hauser y cols.⁴ presentaron en el congreso UEGW un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, y luego publicaron sus resultados. Durante el tratamiento de erradicación de *H. pylori* de 14 días, a 650 pacientes les administraron *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG1) y *Bifidobacterium* (BB-121) o PBO. La erradicación con probióticos fue de 87.38 vs. 72.55% con PBO ($p < 0.001$). Los síntomas fueron significativamente menores con probióticos que con PBO ($p < 0.001$).

La diarrea por *Clostridium difficile* (DCD) es una causa frecuente de infecciones hospitalarias.⁵ La recurrencia de la infección es de aproximadamente 25 a 30%.⁶ Gerding y cols. publicaron recientemente los resultados de la administración de cepas no toxigénicas de *C. difficile* (NTCD-M3) para la prevención de la recurrencia de la infección.⁷ Este estudio de fase II fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. A 173 pacientes con infección por *C. difficile* (primer episodio o primera recurrencia) se les dio NTCD-M3 ($n = 129$) o PBO ($n = 44$). La recurrencia ocurrió en 30% con

PBO y en 11% con NTCD-M3 (RM 0.28; IC 95%: 0.11-0.69; $p = 0.006$). La recurrencia fue menor en el grupo en que se demostró la colonización (31 vs. 2%). En contraste con el estudio mencionado, en la DDW se presentó el trabajo firmado por Lenhart y cols.,⁸ quienes encontraron que la colonización natural con *C. difficile* no toxigénico no protege contra los cuadros de infección primaria o recurrencia en pacientes con alto riesgo de DCD. Lau y cols.⁹ presentaron un meta análisis de la utilidad de los probióticos en la prevención de la DCD en poblaciones adultas y pediátricas, hospitalarias y ambulatorias. Evaluaron la incidencia de diarrea asociada con antibióticos y de DCD en 7,957 pacientes. Los probióticos redujeron el riesgo de desarrollar DCD en 60% (RR = 0.395; IC 95%: 0.294-0.531; $p < 0.001$) tanto en niños como adultos. También redujeron la diarrea asociada con antibióticos (RR = 0.542; IC 95%: 0.434-0.677; $p < 0.001$).

Östlund-Lagerström y cols.¹⁰ no pudieron demostrar alguna ventaja de la administración de *Lactobacillus reuteri* por 12 semanas contra PBO sobre los síntomas gastrointestinales en 249 adultos mayores sin diagnóstico gastrointestinal establecido.

Shumikhina y cols.¹¹ sugieren que el uso de probióticos de la industria está relacionado con su eliminación en el intestino por su incompatibilidad intestinal, lo que implica la administración a largo plazo de altas dosis de probióticos para lograr un efecto terapéutico. Por eso sugieren el uso de "autoprobóticos". Probaron su hipótesis en la prevención del síndrome de intestino irritable (SII) posinfeccioso. Incluyeron a 88 pacientes con infección aguda bacteriana que

fueron tratados con antibióticos. A 30 individuos les administraron auto-cepas de *Enterococcus faecium*, a 28 les dieron *Enterococcus faecium* L-3 y 30 recibieron PBO. Después de 6 meses, el SII posinfeccioso se presentó en 21% de los pacientes, pero en 7.7% del grupo de autoprobióticos, 23% del grupo de probióticos y 38% del grupo PBO, con diferencias significativas.

Prebióticos. Son oligosacáridos, como fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, lactulosa, inulina y otros, que tienen la capacidad de estimular el crecimiento de bacterias intestinales beneficiosas, sobre todo lactobacilos y bifidobacterias.¹² Los fructanos también son prebióticos. Por otro lado, los lipopolisacáridos (LPS), componentes de la pared bacteriana, alteran la motilidad gastrointestinal por medio de la producción de especies reactivas. El grupo de Guarino había presentado el año anterior¹³ el efecto protector de la inulina y otros fructanos sobre el estrés oxidativo inducido por LPS en un modelo *ex vivo* de mucosa colónica. Este año el mismo grupo presentó¹⁴ el efecto de la inulina sobre la mucosa y submucosa colónicas obtenidas de colon sano de pacientes sometidos a resección por cáncer. La mucosa colónica fue sometida *in vitro* a solución inerte, solución con LPS o solución con distintas inulinas, fructanos y monosacáridos junto con LPS. La inulina y otros fructanos protegieron la mucosa del estrés oxidativo en ausencia de microbiota intestinal, por lo que los autores sugieren que los probióticos, en particular la inulina, pueden tener propiedades antioxidantes directas.

La obesidad está asociada con alteraciones en la composición microbiana y la barrera intestinal¹⁵ que pueden contribuir a la inflamación de bajo grado implicada en las enfermedades metabólicas crónicas. Los arabinosanos son los carbohidratos no digeribles más abundantes del trigo y se piensa que tienen actividades probióticas. Salden y cols.¹⁶ investigaron el efecto de la administración de arabinosanos por 6 semanas en la barrera intestinal, la composición y actividad de la microbiota, y el control metabólico en 45 individuos con sobrepeso u obesidad por 6 semanas. Encontraron que la administración diaria de arabinosanos incrementa las concentraciones fecales de ácidos grasos de cadena corta, incluyendo el butirato, en sujetos con sobrepeso u obesidad. No demostraron cambios en la permeabilidad intestinal o la expresión de las proteínas de las uniones estrechas. Hald y cols.¹⁷ demostraron incremento de la expresión de ocludina y mucinas, y del ácido butírico fecal, así como disminución de la calprotectina fecal en 19 sujetos con síndrome metabólico con la dieta rica en arabinosanos.

Varios probióticos son también FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables), por lo que su incremento en la dieta pudiera inducir síntomas gastrointestinales por aumento de la producción de gas intestinal. Sin embargo, se ha demostrado que algunos probióticos pueden ser útiles para reducir los síntomas digestivos. Spiroz y cols.¹⁸ demostraron que la administración a 20 individuos sanos de un prebiótico (Bimuno prebiotic powder) incrementó significativamente el número y el volumen de las evacuaciones de gas, pero a las 3 semanas los valores regresaron al nivel inicial. La biomasa colónica se elevó y se mantuvo alta durante todo el tratamiento (volumen colónico).

Posbióticos. Recientemente se ha introducido el término “posbiótico” para definir los factores solubles producidos por los probióticos, capaces de ejercer actividades biogénicas.

Pueden manipular las funciones intestinales y son una oportunidad para desarrollar estrategias terapéuticas que eviten los riesgos asociados con la administración de bacterias vivas.¹⁹ Tang y cols.²⁰ estudiaron los efectos de *Faecalibacterium prausnitzii* y el sobrenadante de su cultivo sobre la colitis ulcerativa de un grupo de ratas Sprague-Dawley. Demostraron que *F. prausnitzii* y sobre todo su sobrenadante son capaces de disminuir la expresión del inflamador NLRP3 de manera significativa ($p < 0.05$). Cicenia y cols.²¹ estudiaron los efectos de los sobrenadantes de *Lactobacillus rhamnosus* GG. A medios de cultivo de células de músculo liso se les agregó LPS de *E. coli* con y sin sobrenadantes de *L. rhamnosus*. El sobrenadante impidió los efectos del LPS sobre el músculo liso, lo que podría disminuir el riesgo de un trastorno motor posinfeccioso.

Se ha descrito que las células entero-gliales son pieza clave en la inflamación intestinal al secretar la proteína S100B y óxido nítrico (ON).²² La inflamación intestinal es un paso previo a la translocación bacteriana. Turco y cols. presentaron el efecto de los probióticos y posbióticos de *Lactobacillus casei* DG sobre la expresión de la proteína S100B y la producción de ON en biopsias intestinales humanas.²³ Las biopsias rectales sin datos de inflamación de siete individuos sanos fueron estimuladas con *E. coli* enteroinvasiva y/o *L. casei* DG o posbiótico de *L. casei* DG. Después de 24 h, evaluaron la producción de S100B y ON. Encontraron que *E. coli* enteroinvasiva, pero no *L. casei* o el sobrenadante de *L. casei*, aumenta de manera significativa la secreción de S100B. La combinación de *E. coli* enteroinvasiva y *L. casei* o posbiótico de *L. casei* no incrementaba la proteína S100B en relación con el control. De hecho, el sobrenadante fue más efectivo que el probiótico para reducir la expresión de la proteína S100B. El mismo efecto se observó con la producción de ON.

Simbióticos. Wilms E y cols.²⁴ administraron 2 semanas un simbiótico (scFOS + ECOLOGIC 825) a 23 adultos sanos en un estudio doble ciego, controlado con placebo aleatorizado y paralelo. Evaluaron la permeabilidad por medio de la administración oral de carbohidratos. No pudieron demostrar ningún cambio en la permeabilidad intestinal.

Conclusiones. Los probióticos, prebióticos y simbióticos continúan demostrando su actividad biológica en el humano. En este año florecen conceptos novedosos como el uso de los sobrenadantes o posbióticos que pudieran conducir al aislamiento y producción directa de las sustancias responsables de la actividad biológica. El uso de autoprobióticos podría incrementar la efectividad del tratamiento.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la preparación de este manuscrito

Conflictos de interés

La autora es miembro del Advisory Board de Mayoly-Spindler

Bibliografía

1. Compare D, Pica L, Rocco A, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011; 41:380-386.

2. Del Piano M, Anderloni A, Balzarini M, et al. The innovative potential of *Lactobacillus rhamnosus* LR06, *Lactobacillus pentosus* LPS01, *Lactobacillus plantarum* LP01, and *Lactobacillus delbrueckii* Subsp. *delbrueckii* LDD01 to restore the “gastric barrier effect” in patients chronically treated with PPI: a pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl:S18-26.
3. Compare D, Rocco A, Sgamato C, et al. *Lactobacillus paracasei* subspecies *paracasei* F19 prevents bowel symptoms in patients at long-term PPI treatment: a randomized double-blind placebo controlled cross-over multicenter study. *UEGW Viena* 2014. *United Europ Gastroenterol J* 2014; 2 (Supplement 1).
4. Hauser G, Sikic N, Vukelic K, et al. The efficacy of probiotics as adjuvant treatment in eradicating *Helicobacter pylori* by standard triple therapy: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e685.
5. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372:825-834.
6. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010; 362:197-205.
7. Gerding DN, Meyer T, Lee C, et al. Administration of spores of nontoxicogenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:1719-1727.
8. Lenhart A, Mittal C, Zierle-Ghosh A, Alangaden G. Is colonization with non-toxicogenic *Clostridium difficile* organism protective against toxicogenic strains? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Mo1845.
9. Lau C, Chamberlain RS. Probiotics are Effective at Preventing *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Both Adult and Pediatric Populations: A Meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Sa1792.
10. Östlund-Lagerström L, Kihlgren A, Repsilber D et al. Probiotic Administration among Free-Living Older Adults: A Randomized Controlled Trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington DC, Su1839.
11. Shumikhina I, Sundokova Z, Solovyeva O, et al. Place in the prevention of postinfectious irritable bowel syndrome. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1381.
12. Patel R, DuPont H. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60(Suppl 2):S108-121.
13. Pasqualetti V, Altomare A, Guarino MP, et al. Antioxidant activity of inulin and its role in the prevention of human colonic muscle cell impairment induced by lipopolysaccharide mucosal exposure. *PLoS One* 2014; 9:e98031.
14. Altomare A, Guarino MPL, Barera S, et al. Protective Effect of Inulin on LPS-Induced Oxidative Stress of Human Colonic Mucosa. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1840.
15. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20:16079-16094.
16. Salden B, Troost F, Wilms E, et al. Arabinoxylans Show Distinct Prebiotic Properties and May Affect Intestinal Barrier Function. Sesión oral presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 1045.
17. Hald S, Dige A, Theil PK, et al. A Diet Rich in Arabinoxylan and Resistant Starch Increases Colonic Butyrate Concentration and Expression of Tight Junction Protein Occludin and Decreases Fecal Calprotectin in Subjects with Metabolic Syndrome. Sesión oral presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 1046.
18. Azpiroz F, Barba E, Bendezu A, et al. Metabolic adaptation of colonic microbiota to diet. *UEGW Viena* 2014. *Unit Europ Gastroenterol J* 2014; 2(Supplement 1).
19. Cicienia A, Scirocco A, Carabotti M, et al. Postbiotic activities of lactobacilli-derived factors. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(Suppl 1):S18-S22.
20. Tang A, Cao P, Zhang T, et al. *Faecalibacterium Prausnitzii* Inhibiting the TNBS-Induced Colitis by Regulating NLRP3 Inflammation. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Mo1783
21. Cicienia A, Santangelo F, Gambardella L, et al. Postbiotic Protective Activity of *Lactobacillus Rhamnosus* GG-Derived Factors on Pathogen Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Damage of Human Colonic Smooth Muscle. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1861.
22. Cirillo C, Sarnelli G, Turco F, et al. Proinflammatory stimuli activates human-derived enterogial cells and induces autocrine nitric oxide production. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:e372-82.
23. Turco F, Palumbo I, Sarnelli G, et al. Evaluation of probiotic and postbiotic effects of *Lactobacillus casei* DG on enterogial-derived S100B protein expression and nitric oxide production in human intestinal biopsies. *UEGW Viena* 2014. *Unit Europ Gastroenterol J* 2014; 2(Supplement 1).
24. Wilms E, Troost F, Masclee Ad. The Effects of Two Weeks Synbiotic Supplementation on Intestinal Permeability: A Randomized Controlled Trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Sa2031.