Nutrición Hospitalaria

Nutr Hosp. 2007;22(Supl. 2):26-34
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Probióticos y prebióticos en la práctica clínica

G. Olveira Fuster e I. González-Molero

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Instituto de Salud Carlos III. Red RD06/001510008. España

Resumen

En este artículo se revisa el concepto de prebióticos, probióticos y simbióticos y su empleo en diferentes situaciones de la práctica clínica diaria. Con un grado de evidencia alto se concluye que el empleo de determinadas cepas de probióticos reduce significativamente, el riesgo de diarrea por antibióticos. Aunque son necesarios más estudios, el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos en personas afectas de enfermedad inflamatoria intestinal (especialmente en la colitis ulcerosa y en la pouchitis) podría mejorar las tasas de inducción y/o mantenimiento de la remisión. La administración de probióticos y simbióticos en pacientes con trasplante hepático, pancreatitis aguda grave, y en pacientes de cuidados intensivos y quirúrgicos, emerge como una opción terapéutica prometedora que parece reducir el número de infecciones; no obstante, en la actualidad no es posible establecer recomendaciones basadas en la evidencia requiriendo mayor número de trabajos y mejor diseñados. Respecto a la seguridad de los probióticos y simbióticos, la balanza de beneficios frente a los riesgos está claramente inclinada hacia los primeros ya que el riesgo de infección es bajo, incluso en pacientes inmunodeprimidos. No obstante, existen grupos seleccionados de pacientes en los cuales todavía se recomienda emplear con precaución.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:26-34)

Palabras clave: *Probióticos. Prebióticos. Simbióticos. Nutrición.*

PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN CLINICAL PRACTICE

Abstract

This article revises the concepts of prebiotics, probiotics and symbiotics, and their use in different situations of daily clinical practice. With a high level of evidence, it is concluded that the use of certain strains of probiotics significantly reduces the risk for antibiotic-induced diarrhea. Although further studies are needed, the use of probiotics, prebiotics, and symbiotics in people suffering from inflammatory bowel disease (particularly ulcerative colitis, and pouchitis) might improve the rates of remission induction/maintenance. The administration of probiotics and symbiotics to patients with liver transplant, severe acute pancreatitis, and intensive and surgical care patients, emerges as a promising therapeutic option that seems to reduce the number of infections; however, it is currently no possible to establish evidence-based recommendations, with a need for a higher number of better designed works. About safety of probiotics and symbiotics, the benefits/risks ratio clearly favors the former since the risk for infection is low, even in immunosuppressed patients. There are, however, selected groups of patients in which caution is advised.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:26-34)

Key words: *Probiotics. Prebiotics. Symbiotics. Nutrition.*

Introducción

La superficie de la luz intestinal (equivalente a un campo de fúbol) acumula más de 100 trillones de microorganismos (10^{14}) lo que equivale a 10 veces el número de células que componen una persona adulta. El intestino humano es, por tanto, un verdadero ecosistema esencial para la absorción eficiente de nutrientes y para el mantenimiento de la salud en general[1]. En una versión persa del antiguo testamento en el génesis ya se apuntaba que la longevidad de Abraham era debida al consumo de "leche agria". Ya en el siglo 76 antes de Jesucristo el historiador romano Plinio recomendaba la administración de lácteos fermentados para tratar la gastroenteritis. En 1908 el premio nobel Elie Metchnikoff atribuyó la longevidad de ciertas poblaciones balcánicas al consumo habitual de lácteos fermentados, que contenían lactobacilos que "reducirían las toxinas producidas por las bacterias intestinales, promoviendo la salud y prolongando la vida"[2]. A principios del siglo XX se describió que la bacteria Lactobacillus acidophilus podía sobrevivir en el intestino humano[3].

Correspondencia: Gabriel Olveira Fuster
Unidad de Nutrición y Dietética. 4ª planta. Pabellón A.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n.
29010 Málaga.
E-mail: gabrielm.olveira.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 05-II-2007.
Aceptado: 12-III-2007.

La fermentación ácido láctica de alimentos procedentes de plantas parece que fue incorporada por los homínidos aproximadamente 1,5 millones de años antes de Jesucristo. Esta práctica fue ampliamente usada en Europa hasta la revolución industrial y todavía hoy en día, es empleada habitualmente por diversas comunidades africanas, ya que es una forma segura y simple de conservar los alimentos. La ingesta de lácteos fermentados posiblemente se incorporó a la alimentación humana posteriormente (hace unos 10.000 años) a la de los vegetales fermentados. Posiblemente en su evolución, los humanos fuimos adaptando nuestro tracto gastrointestinal a un aporte diario más o menos elevado de bacterias ácido lácticas vivas. En los países industrializados durante el siglo 20, se dejó de ingerir este tipo de alimentos lo que posiblemente, haya condicionado diferentes problemas gastrointestinales e inmunológicos[4]. En la década de los 80 se incorporó el concepto de que ciertos componentes no digeribles de la dieta podrían favorecer el crecimiento de determinadas cepas de bacterias en el intestino que se asocian a efectos beneficiosos para la salud.

Concepto de probióticos, prebióticos y simbióticos

Si bien la definición inicial de los probióticos propuesta en 1965 se refería a sustancias secretadas por los microorganismos que estimulan el crecimiento de otros (en oposición a los "antibióticos"), actualmente el término *probiótico* hace referencia a un preparado o a un producto que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente como para alterar la microflora en algún compartimento del huésped (por implantación o colonización) y que produce efectos beneficiosos en dicho huésped. La definición incluye bien productos que contienen microorganismos (por ejemplo, leches fermentadas) o un preparado de microorganismos (por ejemplo, comprimidos o polvos)[3]. La OMS propone una definición más simple y se refiere a microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidad adecuada confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped[5].

El término *prebiótico* se refiere a los ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon. Esta definición se solapa en parte con la definición de fibra dietética, aunque añade la selectividad de los prebióticos sobre ciertos microorganismos en concreto (por ejemplo, la ingestión de fructooligosacáridos y la inulina favorecen a las bifidobacterias de forma selectiva)[3].

El término *fibra dietética* es un término más amplio que se refiere a diversos carbohidratos y la lignina que resisten la hidrólisis por los enzimas digestivos humanos, pero que pueden ser fermentados por la microflora colónica y/o excretadas parcialmente por las heces. Esta definición incluiría dentro del concepto de fibra a los polisacáridos no almidón (celulosas, hemicelulosas, pectinas, gomas y mucílagos), la inulina, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, el almidón resistente (almidón y los productos procedentes de la degradación del almidón, que no son digeridos en el intestino delgado de los individuos sanos)[6,7]. Algunos de estos componentes de la fibra cumplen estrictamente los criterios para ser considerados como prebióticos (Inulina, Fructo-oligosacáridos, Galacto-oligosacáridos, oligosacáridos derivados de la soja, xilo-oligosacáridos, pirodextrinas e isomalto-oligosacáridos)[8]. Sin embargo, otros componentes de la fibra son difíciles de clasificar; por ejemplo, la goma guar, un tipo de fibra soluble fermentable, promueve en parte el crecimiento de bacterias probióticas pero también actúa como sustrato general (no específico) de las bacterias colónicas ("alimento colónico fermentable") por lo que no podría considerarse en sentido estricto como tal "prebiótico". De igual forma, algunas fracciones del almidón resistente sí que actuarían específicamente como prebióticos y otras simplemente como "alimento colónico fermentable" para las bacterias sacarolíticas. En esta revisión nos centraremos preferentemente en el empleo de prebióticos (en sentido estricto), si bien haremos algunas referencias someras a los efectos de la fibra (fermentable) en algunas patologías concretas.

El término *simbióticos* se refiere a aquellos productos que contienen probióticos y prebióticos. En sentido estricto debería ser reservado a productos en los que el componente prebiótico selectivamente favorece al componente probiótico (por ejemplo oligofructosa y bifidobacterias pero no oligofructosa con Lactobacillus (L) casei; no obstante, si se entiende el sinergismo ampliamente ésta última combinación sería posible)[3].

En la tabla I se esquematizan los principales pro, pre y simbióticos empleados en la práctica clínica. En este capítulo nos centraremos casi exclusivamente en los trabajos realizados con probióticos, prebióticos y simbióticos (preferentemente randomizados y controlados) en los que las variables de resultados fueran clínicamente importantes (no hablaremos, por tanto, de trabajos en que se evalúan aspectos fisiopatológicos). Al realizar esta selección disminuyen los estudios realizados con probióticos aportados como productos lácteos, por lo que en la revisión, nos centraremos principalmente en estudios en los que los probióticos y simbióticos se adicionan en forma de preparados comerciales (polvos, cápsulas etc.). En la tabla II se resumen los principales efectos buscados con el uso de pre, pro y simbióticos en la práctica clínica.

Prevención de la diarrea asociada a la toma de antibióticos

La diarrea por antibióticos (DA) es una complicación muy frecuente en el ámbito hospitalario (13-60%). Asimismo la enfermedad por clostridium difficile (ECD) es una importante causa de diarrea y colitis nosocomial que incrementa las estancias hospitalarias

Tabla I
Principales pro, pre y simbióticos empleados en estudios clínicos

Principales probióticos de cepa única empleados en estudios clínicos

- Saccharomyces boulardii
- Lactobacillus rhamnosus GG
- Bifidobacterium bifidum
- Lactobacillus plantarum 299
- Lactobacillus sporogens
- Enterococcus SF68
- Bifi dobacterium lactis BB12 (L)
- Lactobacillus reuteri
- Lactobacillus casei (L)
- Bifidobacterium longum BB 536 (L)
- Lactobacillus acidophilus LA1
- Escherichia coli Nissle 1917 (serotipo 06 :K5 :H1)

Principales probióticos de varias cepas empleados en estudios clínicos

- L. acidophilus y L. bulgaricus
- Lactobacillus acidophilus y Bifidobacterium lactis
- Lactobacillus acidophilus y Bifidobacterium infantis
- Bifi dobacterium longum BB 536 + L acidophilus NCFB 1748 (L)
- Bifidobacterium lactis Bb12 (BB12) y Lactobacillus rhamnosus GG
- Bifi dobacterium bifidum + Streptococcus thermophilus
- Bifidobacterium. Lactis y Streptococcus thermophilus (L)
- L acidophilus + L bulgaricus + S thermophilus (L)
- VSL-3: cuatro cepas de lactobacilos —Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus delbrueckii subespecie bulgaricus y Lactobacillus plantarum—, tres cepas de bifidobacterias —Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium Breve— y Streptococcus salivarius subespecie thermophilus
- TREVIS: L acidophilus, LA5, Bifidobacterium lactis BP12, Streptococcus thermophilus, and L bulgaricus
- Ecologic 641: 4 lactobacillus: Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactis, y dos bifidobacterias: Bifidobacterium bifidum y Bifidobacterium lactis

Principales prebióticos empleados en estudios clínicos

- Frutooligosacáridos (FOS)
- Galactooligosacáridos (GOS)
- Inulina
- Trans-galacto-oligosacáridos (TOS)
- BeneoSynergy1 (SYN1): oligofructosa-inulina
- Lactulosa
- Fibra de avena*
- Cebada germinada (rico en hemicelulosa)*
- Goma guar hidrolizada*
- Almidón resistente*
- Plantago ovata*
- Betaglucano*
- Pectina*

Principales simbióticos empleados en estudios clínicos

- Lactobacillus plantarum 299 y 10 g de fibra de avena
- Lactobacillus sporogens + Frutooligosacáridos
- Synbiotic 2000: una mezcla de cuatro lactobacillus —Pediacoccus pentosaceus, Leuconostoc mesenteroides, Lactobacillus paracasei 19, Lactobacillus plantarum más una mezcla de cuatro fibras de plantas bioactivas betaglucano, inulina, pectina y almidón resistente.
- Oligofructosa + inulina (SYN1) + Lactobacillus rhamnosus GG y Bifidobacterium lactis Bb12

* no cumplen estrictamente el criterio de prebiótico;
L: son probióticos suministrados en productos lácteos.

Tabla II *Efectos de los prebióticos, probióticos y simbióticos en la práctica clínica*
Efectos metabólicos Favorecen la absorción de agua y calcio Modulan el metabolismo lipídico Efecto masa: prevención y tratamiento del estreñimiento
Efectos protectores Prevención de infecciones intestinales (diarrea aguda, crónica, por antibióticos o asociada a clostridium difficile) Prevención de infecciones sistémicas debido a la traslocación bacteriana (pacientes graves) Reducción de manifestaciones de atopia Prevención de infecciones vaginales y de parto prematuro Mejora de la esteatosis hepática Mejora de la encefalopatía hepática Mejora de la tasa de erradicación de *Helicobacter pylori*
Efectos tróficos Prevención y control de la enfermedad inflamatoria intestinal Reducción del riesgo de cáncer colorrectal

en 3-7 días, el riesgo de nuevas infecciones nosocomiales (en un 20-65%), los costes y la mortalidad (la multiplica por dos o tres veces, según los estudios). En estos pacientes el uso de *probióticos* se plantea con el objetivo de reestablecer la microflora intestinal, aumentar la respuesta inmunitaria, competir con las bacterias patógenas y retirar sus toxinas (fig. 1).

Aunque existen numerosos trabajos en la literatura que evalúan este tema y varios meta-análisis[9-14], recientemente, durante el año 2006, se han publicado al menos cuatro meta-análisis que evalúan el efecto de los probióticos sobre éstas complicaciones y dos más en el año 2007 (hasta enero). En todos ellos se han incluido estudios randomizados controlados (RC).

En el meta-análisis de McFarland[15] se incluyeron 25 trabajos —randomizados controlados (RC) y doble ciego— en los que se analizaba la prevención de la diarrea por antibióticos con la toma de un probiótico determinado o la mezcla de varios probióticos durante un periodo variable (desde 6 a 21 días), con diferentes dosis de los microorganismos y en población adulta y pediátrica, hospitalizada o no. La definición de diarrea fue variable en los diferentes artículos. De su estudio se concluye que desciende el riesgo de diarrea por antibiótico con el uso de probióticos en general, siendo especialmente relevante con las cepas *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus GG* administradas aisladamente, y con la combinación de los probióticos *L. acidophilus* y *L. bulgaricus; Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis; Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis.*

En el meta-análisis de Sazawal y cols.[16] se incluyeron 34 estudios incluyendo 4.844 pacientes tanto niños como adultos. En él se valoró, la prevención de la diarrea aguda (en general) y concluyeron que la DA se reduce significativamente con el uso de probióticos. Los resultados sobre la diarrea de los viajeros son menos evidentes (no alcanzó significación) y sobre otras

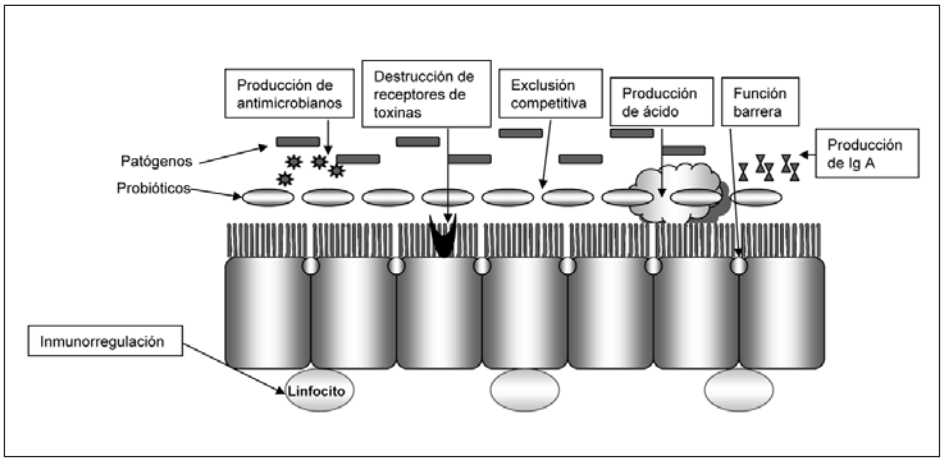

Fig. 1.—Mecanismo de actividad probiótica (Modificado de: Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol *2006 October 7;12:5941-5950).*

causas de diarrea aguda. Los probióticos fueron más eficaces en los niños frente a los adultos. La mayoría de las diferentes cepas estudiadas aisladamente o en combinacion provocaron efectos beneficiosos *(Saccharomyces boulardii, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus).* En el estudio se señala la necesidad de realizar trabajos de base poblacional (no sólo en el ámbito sanitario) y en países en vías desarrollo. En otro meta-análisis , aún más reciente, de McFarland LV[17] sobre el uso de probióticos para la prevención de la diarrea del viajero, en el que evalúaron 12 trabajos, se concluye que sí son efectivos (de forma significativa aunque con un intervalo de confianza que roza la no significación); de nuevo las cepas *Saccharomyces boulardii* y una mezcla de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* tuvieron un efecto claro.

En el meta-análisis de Tong JL y cols.[18] se valora específicamente la asociación de un probiótico a la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori.* Además de demostrar, como en otros trabajos, que desciende el riesgo de DA, concluyen que se incrementa ligeramente la tasa de erradicación de la bacteria (con una odds ratio de 1,84).

Otro meta-análisis del año 2006[19], circunscrito únicamente a población pediátrica de Szajewska y cols., reúne 6 trabajos (RC frente a placebo) con 766 niños en el que se concluye igualmente que el uso de probióticos reduce el riesgo de DA, en concreto, con las cepas *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus GG* administradas aisladamente, y con la combinación de *B. Lactis* y *Streptococcus thermophilus.* En total haría falta tratar 7 casos para prevenir 1 caso de DA.

Sin embargo, otro meta-anáalisis[20] realizado también en población pediátrica llega a conclusiones distintas. En este trabajo se incluyen seis estudios con un total de 707 sujetos; en él analizan los resultados de un estudio rechazado en el meta-análisis de Szajewska y cols., en el que se combina *lactobacillus sporogens* con fructo-oligosacáridos (un simbiótico), pero no los de otro sí incluido en el previo. Los resultados de los trabajos, en su conjunto, analizados según protocolo sí demostraban un beneficio significativo en la reducción de DA. Sin embargo, si se valoraba "por intención de tratar" los resultados no fueron significativos. Cuando se seleccionaron únicamente estudios en los que se administraban al menos $5 * 10^9$ de *Lactobacillus GG, L. sporogens* o *Saccharomyces boulardii* sí encontraron una reducción clara de la incidencia de DA. En este estudio se recomienda (antes de aceptar su uso de forma rutinaria) realizar más trabajos con un número suficiente de casos (con poco número de pérdidas).

Respecto al tratamiento o prevención de la enfermedad por *clostridium difficile* McFarland[15], tras seleccionar 6 trabajos en los que se administraba probióticos durante 20 a 38 días, concluye que los probióticos también reducen la presencia de dicha enfermedad pero sólo fue efectiva la administración de las cepas de *Saccharomyces boulardii.*

Como reflexión, derivada del análisis de estos trabajos, es importante señalar que no todos los *probióticos* (ni la combinación de los mismos) actúan de igual forma por lo que es necesario demostrar sus efectos en trabajos bien diseñados (con un grupo homogéneo de pacientes y con suficiente número) para cada situación clínica y con cepas determinadas por lo que no se pueden extrapolar los datos de unas a otras. La lectura acrítica de los trabajos sobre el tema, e incluso de los diferentes meta-análisis publicados (que aplican distintos criterios de selección de artículos y de evaluación de los mismos) puede conllevar la extracción de conclusiones erróneas.

Se han realizado varios estudios randomizados y controlados sobre el empleo de *prebióticos* (fructooligosacáridos sólo o asociado a inulina) para prevenir la DA en pacientes hospitalizados o ambulatorios. Si bien su aporte modificaba el contaje de bifidobacterias, únicamente en un trabajo se conseguía disminuir la incidencia de DA[8].

Respecto al uso de *fibra* en general, el polisacárido de soja ha demostrado beneficios en algunos estudios realizados en niños con diarrea aguda o por antibióticos. La goma guar hidrolizada y el almidón resistente (adicionados a una solución rehidratante) también han demostrado mejorar la clínica en niños con diarrea aguda, crónica y en pacientes con cólera (con un alto grado de evidencia)[7].

En pacientes hospitalizados el empleo de fibra fermentable (principalmente la Goma-Guar hidrolizada) adicionada a la nutrición enteral parece reducir la diarrea en sujetos graves (UCI) y post-quirúrgicos. No obstante, todos los estudios y meta-análisis no concluyen lo mismo por lo que el grado de recomendación es moderado[21].

Estreñimiento, ritmo intestinal y salud colónica

Los prebióticos, en general, tienen un efecto positivo pero poco importante sobre el número y cantidad de las deposiciones. Por el contrario la fibra (especialmente la parte insoluble o escasamente fermentable) aumenta modestamente (y significativamente) el número de deposiciones semanales (de media 1,4-1,5 movimientos por semana). En el colon irritable los trabajos publicados tanto con prebióticos como con fibra (mezcla o preferentemente soluble) no permiten realizar recomendaciones ya que aportan resultados contradictorios. Teóricamente y en algunos trabajos, su empleo se ha asociado a un empeoramiento de los síntomas de flatulencia; no obstante en otros estudios, la fibra (goma guar hidrolizada) parece mejorar los síntomas y la calidad de vida en pacientes con colon irritable y con síntomas predominantes tanto de diarrea como de estreñimiento[7,20,22].

La adición de fibra (preferentemente polisacárido de soja) a la nutrición enteral a largo plazo parece que

podría aumentar el número de deposiciones en personas previniendo el estreñimiento; no obstante son escasos los trabajos randomizados y controlados que evalúan este aspecto[7].

Se ha propuesto a partir de numerosos trabajos realizados en animales que ciertos prebióticos, probióticos y simbióticos reducirían el riesgo de cáncer de colon. Recientemente se ha publicado en humanos un estudio randomizado, controlado frente a placebo con el uso de simbióticos *(Oligofructosa + inulina -SYN1- + Lactobacillus rhamnosus GG y Bifidobacterium lactis Bb12)* en pacientes intervenidos de pólipos colónicos (n = 43) y cáncer de colon (n = 37); además de mejorar la flora fecal también lo hicieron diversos biomarcadores (genéticos, celulares, inflamatorios e inmunológicos) reduciendo el riesgo teórico de cáncer de colon[23]. En diversos estudios epidemiológicos, la ingesta de alimentos ricos en fibra (mixta-fermentable o no), especialmente de fruta y verduras frescas, se ha asociado claramente a un descenso probable del riesgo de cáncer de colon y recto[6]. Sin embargo, los estudios clínicos randomizados de prevención secundaria (de aparición de pólipos colónicos) realizados hasta la fecha, con dieta alta en fibra o suplementada (no con prebióticos) no han aportado los resultados esperados[7]; posiblemente el tiempo de seguimiento y de la suplementación o la selección de los pacientes hayan influido en estos hallazgos.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

La enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno crónico recurrente en el que se observa una interacción anómala de la flora intestinal y el húesped. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer colorrectal. En los últimos años se ha propuesto el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos con el objeto de restaurar la microflora intestinal (ecomedicina) y reducir la inflamación.

Los *probióticos* se han empleado en numerosos trabajos en modelos animales con resultados prometedores. En algunos estudios en humanos el empleo de un probiótico multicepa (VSL-3, que contiene cuatro cepas de l*actobacilos —Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus delbrueckii subespecie bulgaricus y Lactobacillus plantarum—,* tres cepas de bifidobacterias *—Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium Breve—* y *Streptococcus salivarius subespecie thermophilus)* ha logrado aumentar el porcentaje de remisión de pouchitis en la colitis ulcersosa (CU)[24,25]. Otros trabajos han encontrado mejoría en la inducción o en el mantenimiento de la remisión de pacientes con CU con el empleo de VSL-3 o con leches fermentadas con bifidobacterias y/o lactobacillus (comparado o no con placebo u otros tratamientos como la mesalamina)[24-26].

Sin embargo en los escasos ensayos con probióticos en la Enfermedad de Crohn (EC) con el objetivo de mantener la remisión (con varias cepas como *Lactobacillus GG, VSL3, Lactobacillus johnsonii LA1, E. coli Nissle 1917, Saccharomyces boulardii)* han mostrado resultados discordantes y, en general, poco satisfactorios. Respecto a la inducción de la remisión en el Crohn sólo se han observado mejorías en trabajos no randomizados sin grupo control concluyendo una revisión reciente de la Cochrane[27] que no existen datos para apoyar su uso. No obstante, en general en la EII y en particular en la EC, son muy pocos los estudios realizados con un número suficiente de pacientes controlados y doble ciego para poder extraer conclusiones válidas[24,27]. Sería necesario, además, valorar qué cepas son las más eficaces y cómo los factores del huésped (como la carga genética de los pacientes) influyen en la respuesta terapéutica.

El uso de *prebióticos* como tratamiento único o asociados a probióticos (simbióticos) también se propone en la EII por su efecto sobre el crecimiento de los lactobacilos y bifidobacterias endógenas, favoreciendo: la producción de ácidos grasos de cadena corta (en particular el butirato, que es un nutriente preferencial para los enterocitos), la prevención de la adherencia de bacterias patógenas, la producción de antibióticos y el descenso del pH intraluminal. Los prebióticos más estudiados son la inulina, el almidón-resistente, los oligosacáridos como los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS)[24]. Los prebióticos y la fibra, se han empleado especialmente en la CU. Un preparado alimenticio a base de cebada germinada (rico en glutamina y hemicelulosa —una fibra parcialmente fermentable—) ha demostrado, en estudios con escaso número de pacientes y sin grupo control, que podría reducir la severidad de la CU (inducción de remisión y mantenimiento de la misma). Por otro lado, en el tratamiento de la Pouchitis en la CU, la fibra inulina y la fibra procedente de semillas de Plantago Ovata, podrían ser útiles también en la prevención de brotes. En la pouchitis la inulina frente a placebo ha demostrado disminuir la severidad de la misma (endoscópica e histológica) y mejorar el perfil microbiológico. En cualquier caso son todavía pocos estudios y no permiten extraer conclusiones relevantes.

Otra opción en la EII es el uso de *simbióticos* en un intento de favorecer la sinergia de ambos tratamientos alcanzando efectos mayores que con el uso aislado de ambos. Sin embargo aún solo disponemos de varios estudios preliminares con mejoría de parámetros endoscópicos e inflamatorios[28]. En la EC el uso de Synbiotic 2000 (una mezcla de cuatro *lactobacillus, -Pediacoccus pentosaceus, Leuconostoc mesenteroides, Lactobacillus paracasei 19, Lactobacillus plantarum* más una mezcla de cuatro fibras de plantas bioactivas betaglucano, inulina, pectina y almidón resistente, en total 10 g de fibra vegetal) no previene la recurrencia tras cirugía[29].

Enfermedad hepática

La *esteatosis hepática* no alcohólica abarca un amplio espectro de enfermedades desde la esteatosis sim-

ple a la cirrosis pasando por la esteatohepatitis y la fibrosis. Se ha propuesto que los *probióticos* podrían modular la flora intestinal influenciando el eje intestino-hígado y mejorando dicha enfermedad. Aunque existen trabajos preliminares con mejorías del cuadro en cuanto a parámetros analíticos (transaminasas, peroxidación lipídica) no existen estudios con un diseño adecuado para extraer conclusiones[30].

En pacientes *cirróticos con encefalopatía mínima,* se ha estudiado el uso de simbióticos (Synbiotic 2000) frente a la fibra probiótica contenida en el preparado o frente a placebo (con un número pequeño de pacientes) demostrándose una mejoría en el amonio y de la encefalopatía así como en la ecología intestinal[31].

En pacientes sometidos a *trasplante hepático* se han realizado dos estudios prospectivos en los que se emplearon simbióticos frente a la fibra prebiótica contenida en el preparado. En el primer trabajo[32] sobre 95 pacientes, en el grupo suplementado con el simbiótico (Lactobacillus plantarum 299 y 10 g de fibra de avena) se observaron (significativamente) menos pacientes con infecciones que en el grupo control y que en el grupo al que se le había suministrado únicamente los 10 g de fibra de avena. En un segundo estudio del mismo grupo[33] sobre 66 pacientes, randomizado y doble ciego, el grupo que recibió el simbiótico (Symbiotic 2000) frente a únicamente la fibra prebiótica contenida en el preparado, disminuyó significativamente la incidencia de infecciones bacterianas postoperatorias (3 *vs* 48%). Estos magníficos resultados deberán ser confirmados en otros trabajos.

Pacientes de cuidados intensivos y quirúrgicos

Se han realizado diferentes estudios aleatorizados en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal (incluyendo politraumatizados, cáncer, cirugía de estómago, colon etc.), comparando *simbióticos* adicionados a la nutrición enteral (symbiotic 2000 o lactobacillus plantarum + fibra de avena) frente a la fibra probiótica contenida en los preparados y frente a otro grupo control con nutrición parenteral o enteral (estándar con fibra, peptídica o con glutamina). En la mayoría de estudios[34-36], pero no en todos, los preparados simbióticos redujeron la incidencia de infecciones bacterianas respecto a la NPT o respecto a otras formulaciones de nutrición enteral y con resultados intermedios respecto con la fibra prebiótica. En ninguno de los trabajos se demostró descenso de mortalidad, estancias, días de ventilacion mecánica, o de fracaso multiorgánico.

En otro estudio[37], realizado en 65 pacientes politraumatizados severos en el que se comparaba symbiotic 2000 (randomizado controlado frente a placebo) independientemente del tipo de nutrición empleado, se observó una reducción significativa de la incidencia de infecciones, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis severa, días de UCI y de ventilación mecánica así como de mortalidad.

En pacientes de cuidados intensivos se han realizado estudios con el preparado probiótico TREVIS (L acidophilus LA5, Bifidobacterium lactis BP12, Streptococcus thermophilus y L bulgaricus) mezclado con 7,5 g oligofructosa y separado en dos estudios controlados y randomizados. Sin embargo, en ninguno de los dos lograron mejorar el pronóstico de los pacientes (infecciones, mortalidad) a pesar de mejorar ligeramente el perfil microbiano en el aspirado por la sonda nasogástrica. El tipo de probióticos (basados en bacterias lácteas), su cantidad, la forma de administración o el momento de la misma pueden ser factores que influenciaron los resultados. En este sentido S Bengmark recuerda, en una revisión reciente, que no todos los probióticos tienen la misma capacidad de colonizar el intestino en circunstancias adversas (como la de los pacientes críticos)[36].

Pancreatitis aguda grave

En pacientes con pancreatitis aguda grave también se han realizado estudios randomizados con moderado número de sujetos (45 y 62) en los que se valoraba el uso de *simbióticos* (L. plantarum o symbiotic 2000) *vs* prebióticos únicamente (fibra de avena o la aportada en symbiotic 2000, respectivamente), en infusión por sonda nasoyeyunal[38,39]. En el primer trabajo la incidencia de necrosis infectadas o abcesos fue claramente menor con los simbióticos (4,5% *vs* 30%); en el segundo, se observó una menor incidencia, no estadísticamente significativa, de fracaso multiorgánico, sepsis y mortalidad; no obstante sí descendió significativamente la incidencia de fracaso multiorgánico y de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica valorados conjuntamente. Actualmente está en marcha el estudio PROPATRIA[40] un estudio doble ciego randomizado y con un número suficiente de pacientes (200 previstos) en el que se testará si el probiótico Ecologic® 641 (compuesto de 6 cepas de bacterias: *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactis,* y dos *bifidobacterias: Bifidobacterium bifidum and Bifidobacterium lactis* en una dosis total de 10^{10} bacterias) administrado junto con una dieta alta en fibra, reduce las infecciones.

Absorción de calcio y salud ósea

Se han realizado algunos estudios randomizados y controlados con escaso número de sujetos (n = 9-12) en los que se ha evaluado la absorción de calcio tras la administración de *prebióticos* (FOS, GOS, inulina o combinaciones de varios de ellos). En algunos se demostró un aumento en la misma. En un estudio randomizado frente a placebo con mayor número de sujetos (100 adolescentes) se demostró que la inulina, administrada durante un año, mejoraba no sólo la absorción cálcica si no además, la densidad mineral ósea al año[41]. Estos resultados fisiopatológicos podrían

ser interesantes para su aplicación en la práctica clínica.

Riesgos de los probióticos en la práctica clínica

Dado el rápido incremento objetivado en el empleo de probióticos en los últimos años y en circunstancias clínicas muy diversas es interesante preguntarse acerca de su seguridad, especialmente si se emplean en situaciones en las que su eficacia no ha sido demostrada por la evidencia científica . Como se ha comentado, los lactobacillos y las bifidobacterias abundan tanto en la dieta de los humanos como en el intestino sano. Las infecciones por estos microorganismos podrían ocurrir de forma natural incluso sin estar relacionadas con la ingesta de estos microorganismos. Aunque son pocos, la mayoría de los casos clínicos publicados de bacteriemia, sepsis o endocarditis por lactobacilus han sido producidos por L. rhamnosus GG o por L. Casei. Las infecciones por bifidobacterias son excepcionales en la literatura aunque se han descrito bacteriemias, sepsis y colangitis por Bacillus subtilis. También se han publicado sepsis fúngicas producidas por Saccharomyces boulardii. Todos los casos de infecciones sistémicas por probióticos se han producido en pacientes con enfermedades graves de base (Diabetes mellitus, valvulopatías, prematuros, problemas hematológicos, SIDA, pacientes de cuidados intensivos, con nutrición parenteral, con yeyunostomías, síndrome de intestino corto, trasplantados, pacientes con cáncer, etc.). La mayoría de estos casos se resolvieron con tratamiento antibiótico pero, en algunos derivaron a shock séptico e incluso provocaron la muerte. Es posible que diferentes cepas de probióticos tengan diferentes perfiles de seguridad. No obstante, en estudios prospectivos y randomizados realizados en adultos inmunodeprimidos y niños infectados por VIH y en neonatos pretérmino no se ha comunicado ningún caso de sepsis por Lactobacilos. A nivel general la balanza de beneficios frente a los riesgos está claramente inclinada hacia los primeros ya que el riesgo de infección por el consumo de probióticos sería similar al de la infección por cepas comensales y, en general, muy bajo, incluso en pacientes inmunodeprimidos[15,42-44]. No obstante, existen grupos seleccionados de pacientes en los cuales todavía se recomienda emplear con precaución, en especial en prematuros y en determinados pacientes inmunodeprimidos. Boyle y cols., proponen una serie de factores predisponentes a la sepsis por probióticos (tabla III)[43]. El riesgo de sepsis por estas bacterias debería balancearse con el riesgo de sepsis por otras especies patógenas de bacterias y con el riesgo de sufrir la enfermedad que se pretende prevenir (por ejemplo, la enterocolitis necrotizante en neonatos).

Tabla III
Criterios para evaluar el riesgo de sepsis por probióticos en la práctica clínica

Criterios mayores
• Inmunodeficiencia severa incluyendo estados de desnutrición grave o cáncer
• Neonatos prematuros
Criterios menores
• Catéteres venosos centrales
• Barrera epitelial intestinal incompetente (procesos diarreicos severos, inflamación intestinal)
• Administración de probióticos por yeyunostomía
• Administración concomitante de antibióticos de amplio espectro a los cuales los probióticos son resistentes (por ejemplo muchos lactobacillus son naturalmente resistentes a la vancomicina)
• Probióticos con capacidad de alta adhesión a la mucosa intestinal o patogenicidad conocida
• Enfermedad valvular (únicamente para lactobacillus)

Modificada de: Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6):1256-64.

Conclusiones

Como se ha comentado repetidamente en el artículo, la utilización de probióticos, prebióticos y de simbióticos está emergiendo como una terapia prometedora y bastante segura en diferentes escenarios clínicos. Si bien parece demostrado, en base a la evidencia, su eficacia en la prevención de la diarrea por antibióticos, en el resto de campos son necesarios más trabajos para poder establecer recomendaciones definitivas. En todos los casos son necesarios más trabajos mejor diseñados, con mayor número de pacientes y randomizados. Además, en el caso de pacientes agudos que requieren soporte nutricional serían necesarias, además, comparaciones múltiples entre los tratamientos habituales (Nutrición parenteral, Nutrición enteral con o sin inmunonutrientes) y la Nutrición enteral (con o sin: probióticos, simbióticos y/o prebióticos), asegurando una dosificación adecuada, para poder hacer recomendaciones clínicas basadas en la evidencia.

Referencias

1. Saier MH, Mansour JNM . Probiotics and Prebiotics in Human Health. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2005; 10:22-25.
2. Metchnikoff E. The Prolongation of life.London:Heinemann; 1907.
3. Schrezenmeir J, De Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(Supl. 2):361-4.
4. Molin G. Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to Lactobacillus plantarum 299v. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(Supl. 2):380-5.
5. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002 (Accedido el 13 de febrero de 2007). Internet:http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_ guidelines.pdf .

6. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003; 916:1-149.
7. Meier R, Gassull MA. Consensus recommendations on the effects and benefits of fibre in clinical practice. *Clinical Nutrition Supplements* 2004; (Supl. 1):73-80.
8. MacFarlane S, MacFarlane GT, Cummings JH. Review article: Prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment pharmacol Ther* 2006; 24:701-714.
9. Allan SJ, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans LF: Probiotics for treating infectious diarrhoea. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, issue 4, Art No CD003048 pub2, DOI:10.1002/14651858.CD003048.pub2.
10. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Sep 1; 22:365-72.
11. Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion* 2005; 72:51-6.
12. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis. *J Pediatr* 2003; 142:85.
13. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC y cols. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Aug; 16:1461-7.
14. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *Br Med J* 2002 ; 324:1361-7.
15. McFarland LV. Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of Clostridium difficile. *Disease Am J Gastroenterol* 2006; 101:812-822.
16. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006 Jun; 6:374-82.
17. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5:97-105.
18. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:155-68.
19. Szajewska H,Ruszczyn M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149:367-72.
20. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. probiotics for pediatric associated diarrhea:a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *CMAJ* 2006; 175:377-83.
21. Yang G, Wu XT, Zhou Y,Wang YL. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2005; 11:3935-3938.
22. Giannini EG, Mansi C, Dulbecco P, Savarino V. Role of partially hydrolyzed guar gum in the treatment of irritable bowel syndrome. *Nutrition* 2006; 22:334-42.
23. Rafter J, Bennett M, Caderni G y cols.Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:488-96.
24. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *Int J Food Microbiol* (2006), doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.006.
25. Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases.*World J Gastroenterol* 2006; 12:5941-50.
26. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW y cols. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1539-1546.
27. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Issue 4. Art. No.: CD004826. DOI: 10.1002/14651858.CD004826.pub2.
28. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A y cols. Synbiotic therapy Bifidobacterium longum/ Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54:242-249.
29. Chermesh I, Tamir A, Reshef R y cols. Failure of synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 200 ; 52:385-9.
30. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007, Issue 1. Art. No.: CD005165. DOI: 10.1002/14651858.CD005165.pub2 Jan 24; (1):CD005165.
31. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut microbiota: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:1441-1449.
32. Rayes N, Seehofer D, Hansen S y cols. Early enteral supply of lactobacillus and fiber *versus* selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74:123-7.
33. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T y cols. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation —a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5:125-30. .
34. Rayes N, Hansen S, Seehofer D y cols. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli *versus* conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. *Nutrition* 2002; 18:609-15.
35. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, Prebiotics, Glutamine, or Peptide in Early Enteral Nutrition: a Randomized Study in Trauma Patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31:119-126.
36. Bengmark S, Martindale R. Prebiotics and Synbiotics in Clinical Medicine. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:244-261.
37. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a Synbiotic Formula (Synbiotic 2000 Forte) in Critically Ill Trauma Patients: Early Results of a Randomized Controlled Trial. *World J Surg* 2006; 30:1848-1855.
38. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S: Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:1103-7.
39. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Olgyai G [Combination of early nasojejunal feeding with modern synbiotic therapy in the treatment of severe acute pancreatitis (prospective, randomized, double-blind study)] *Magy Seb* 2005; 58:173-8.
40. Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2004; 29:4-12.
41. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G y cols. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:471-476.
42. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6):1256-64.
43. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. *Br Med J* 2006; 333:1006-8.
44. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M y cols. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacterium. *Clin Infect Dis* 2003; 36:775-80.