

Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos

Microbiota, Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics

Aneska Mariño García^I, Magdalys Núñez Velázquez,^{II} Jesús Barreto Penié^{II}

^ICentro de Rehabilitación Integral CEDESA. La Habana, Cuba.

^{II}Servicio de Nutrición Clínica Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los nuevos estilos de vida han provocado el abandono de determinados hábitos saludables de alimentación. Es en este contexto donde han surgido los alimentos funcionales como aquellos que proveen beneficios a la salud. Actualmente se da gran importancia a la utilización de los alimentos funcionales para corregir las posibles "disfunciones o alteraciones de la microbiota intestinal, mediante la utilización de agentes bioterapéuticos (prebióticos, probióticos y simbióticos), que han sido catalogados como productos nutracéuticos; es decir, de origen natural, beneficiosos para la salud, con propiedades biológicas activas y capacidad preventiva y/o terapéutica definida. Se revisan algunos de los estudios más sólidos y recientes que abordan esta temática.

Palabras clave: alimentos funcionales, microbiota intestinal, prebióticos, probióticos y simbióticos, nutracéuticos.

ABSTRACT

New lifestyles have caused the abandonment of certain healthy eating habits. Functional foods have emerged as those that provide health benefits in this context. Nowadays great importance is given to the use of functional foods to correct any "dysfunctions or alterations of the intestinal microbiota, using biotherapeutic agents (prebiotics, probiotics, and synbiotics), which have been classified as nutraceuticals; that is, naturally occurring, beneficial to health, with and / or therapeutic active biological properties defined preventive and capacity. We review some of the strongest and recent studies that address this issue.

Key words: functional foods; intestinal microbiota; prebiotic; probiotic and synbiotic; nutraceuticals.

INTRODUCCIÓN

El nuevo estilo de vida ha provocado el abandono de determinados hábitos saludables de alimentación.¹ Es en este contexto han surgido los alimentos funcionales como aquellos que proveen beneficios a la salud más allá de su función nutricional, por lo que se les denomina también alimentos saludables. Estos son considerados funcionales si, más allá de su efecto nutricional, favorecen una o más funciones fisiológicas en el cuerpo humano, mejoran la condición física general y/o reducen el riesgo de enfermedad. Un aspecto esencial es que la cantidad y forma de consumo debe ser la habitual en la dieta, por lo que el alimento funcional es ante todo un alimento y no un fármaco. No obstante, pueden contribuir a la prevención y tratamiento de enfermedades, en cuyo caso se les denomina nutracéuticos.² Representan hoy en día una tendencia sólidamente asentada hacia la alimentación saludable en respuesta a los hábitos alimentarios erróneos a los que estimula el modo de vida contemporáneo.^{1,3}

Actualmente, se da mucha importancia a la utilización de los alimentos funcionales para corregir de algún modo, las posibles “disfunciones o alteraciones de la microbiota intestinal, mediante la utilización de agentes bioterapéuticos (prebióticos, probióticos y simbióticos), que han sido catalogados como productos nutracéuticos”; es decir, de origen natural, beneficiosos para la salud, con propiedades biológicas activas y capacidad preventiva y/o terapéutica definida. Dichos productos nutracéuticos, también se utilizan como complemento en los llamados alimentos funcionales.⁴

MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal podría considerarse un órgano más, integrado en la fisiología del individuo.⁵ Constituye un complejo ecosistema que establece una relación mutualista con el huésped.⁶ Se ha llegado a considerar que en el cuerpo humano existen aproximadamente 10 bacterias por cada célula humana.⁷ Se conoce, además, que la información genética de las comunidades microbianas comensales y el código genético del huésped humano interactúan constituyendo lo que se denomina el metagenoma, que proporciona información sobre el potencial genético de múltiples organismos individuales interactuando como una población, de forma tal que se puede considerar al metagenoma como una extensión del genoma humano. Por tanto, los seres humanos son un superorganismo cuyo metabolismo está constituido por una amalgama de atributos humanos y microbianos.⁸ La microbiota desempeña importantes funciones metabólicas, de barrera defensiva e inmunorreguladora, imprescindibles para el correcto mantenimiento del estado de salud del huésped; de forma tal que, ha sido considerada como “el órgano olvidado”. Modificaciones del tipo o localización de la microbiota, se han relacionado con diferentes enfermedades.⁹ Las funciones principales de la microbiota intestinal o bien sus componentes o sus metabolitos se resumen en el [cuadro 1](#).¹⁰⁻¹³

Cuadro 1. Funciones principales de la microbiota intestinal

Funciones nutritivas y metabólicas
<ul style="list-style-type: none">• Fermenta carbohidratos de la dieta no digeribles (polisacáridos y oligosacáridos) y del moco endógeno.• Aporta energía para la proliferación bacteriana y produce ácidos grasos de cadena corta que el huésped puede absorber, con lo que se favorece la recuperación y absorción de iones como el calcio, hierro y magnesio.• La diversidad genética de la comunidad microbiana proporciona enzimas y actividades metabólicas que no están presentes en el genotipo humano.• Síntesis de ciertas vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico).• Síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea.• Modulación del metabolismo de las grasas.• Producción de poliaminas.
Funciones de protección
<ul style="list-style-type: none">• Efecto "barrera": a través de diferentes mecanismos la microbiota intestinal previene la invasión de microorganismos potencialmente patógenos.
Funciones tróficas
<ul style="list-style-type: none">• Control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, especialmente en el colon.• Desarrollo y modulación del sistema inmune asociado al tubo digestivo o GALT-MALT (<i>Gut-Associated Lymphoid Tissue, Mucose-Associated Lymphoid Tissue</i>).• El 80 % de las células inmunocompetentes del organismo están alrededor de la luz tubo digestivo.• La producción más importante de inmunoglobulinas tiene lugar en la mucosa gastrointestinal. Existe una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema gastrointestinal y la microbiota través de diferentes péptidos.

Fuente: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>

En los últimos años se han producido grandes avances que aportan una nueva perspectiva al papel de la microbiota intestinal en la función digestiva y de su relación con enfermedades gastrointestinales crónicas. Además, se ha puesto de manifiesto que diversas enfermedades que tienen poca relación aparente con el intestino inducen cambios notables en la microbiota, como la obesidad, la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad atópica, la encefalopatía hepática y más recientemente la esquizofrenia y el autismo, debido a que se han encontrado interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC). Cada vez existe mayor evidencia sobre el hecho de que la microbiota intestinal puede ejercer un alto impacto sobre el estado nutricional y la salud del huésped, a través de la modulación neuroinmunoendocrina.¹⁴

Biota gastrointestinal. Adquisición, colonización y adaptación de la biota intestinal

Se adquiere desde el momento del nacimiento, en el canal del parto, pero principalmente por la lactancia materna. Es estable desde los 2-3 años y susceptible de modificarse mediante cambios dietéticos mantenidos en el tiempo. Desde el origen del hombre, hace más de 200.000 años, éste ha convivido permanentemente en íntima asociación con las comunidades microbianas. Este ecosistema incluye a numerosos microrganismos necesarios para el mantenimiento de la homeostasis intestinal. La mayoría promueve efectos beneficiosos para la salud, pero también contiene otros considerados como potencialmente patógenos por su capacidad de invadir al hospedero. El recién nacido presenta el intestino estéril y comienza a colonizarse durante el parto. Clásicamente, se ha considerado que la principal fuente natural de bacterias era la microbiota intestinal y vaginal de la madre durante el tránsito a través del canal del parto.

Según dicha hipótesis, la composición inicial de la microbiota intestinal estaría determinada fundamentalmente por el tipo de nacimiento (vaginal o mediante cesárea), por la alimentación del recién nacido e incluso por el contacto íntimo que se establece entre la madre y el niño. Estudios recientes demuestran que la microbiota vaginal de la madre no se relaciona estrechamente con la microbiota fecal del recién nacido y la *lactancia materna* se ha mostrado como el principal factor en la iniciación, desarrollo y composición de la microbiota del niño, ya que es una fuente continua de bacterias comensales y mutualistas para el intestino del lactante, llegando a contener más de 10^4 UFC/mL, entre los que se encuentran: estreptococos, enterococos, estafilococos y bacterias lácticas (*lactobacillus*: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, y otros).¹⁵

Por otra parte, se ha demostrado la presencia de bacterias en muestras de líquido amniótico y en sangre del cordón umbilical, procedentes del intestino materno en neonatos sanos, nacidos tanto por parto vaginal como por cesárea.¹² Estos hallazgos sugieren que existe un flujo de ciertas bacterias desde el intestino de la mujer sana al intestino del feto vía transplacentaria y entero-mamaria, en los que las células dendríticas tienen un papel importante.¹² Después del nacimiento, diversos géneros de bacterias aerobias o anaerobias facultativas, como enterobacterias, *E. coli*, estreptococos y estafilococos consumen el oxígeno del ambiente intestinal y progresivamente se establecen las bacterias anaerobias como: *bacteroides*, *clostridium*, *ruminococcus*, *bifidobacterium*, a partir de los 10 días, son detectables los *lactobacillus*. En pocos días, el número de bacterias alcanzan de 10^8 a 10^{10} UFC/g de heces. En determinadas circunstancias, como en los partos por cesárea, la colonización tiene lugar a partir del medio ambiente, quirófano, material médico, contacto con la madre, entre otros, retrasándose la adquisición de la biota intestinal permanente.

La lactancia materna constituye un factor clave en el desarrollo de la microbiota intestinal del recién nacido, ya que la leche materna proporciona un aporte continuo de bacterias durante la lactancia. Es posible que se trate de la principal fuente de bacterias para el recién nacido, dado que el lactante ingiere unos 800 mL de leche/día, por lo que recibe entre 10^5 - 10^7 bacterias/diarias. Por otra parte, aporta moléculas de anticuerpos específicas y moléculas de la inmunidad inmediata, que de alguna forma neutralizan parte de estas bacterias. Además, el elevado contenido de oligosacáridos, más de 200, con predominio de los galacto-oligosacáridos (GOS), en concentraciones

de 15-23 g/L en el calostro o de 12-14 g/L en la leche materna, favorece la selección y el crecimiento de una biota en el colón del niño. El rol de estas bacterias es fundamental en la inducción de la inmunidad adaptativa. Con el inicio del destete y la introducción de la alimentación complementaria, la ingesta de leche materna se va reduciendo hasta su total sustitución. Ello produce cambios en la composición de la microbiota intestinal del niño, desapareciendo las diferencias entre la de los niños amamantados y los alimentados con fórmula, al incorporarse a la alimentación del adulto entre los 10-18 meses, donde predominan más bifidobacterias *infantis* y *spp* que *bacteroides spp*, altos niveles de enterobacterias y enterococos y bajos de *Lactobacillus spp*. Se considera que las bacterias dominantes en la biota de los niños de 2 años son similares a la del adulto. Esta es más o menos estable para cada individuo, dado que el sistema inmune reconoce y tolera a las especies bacterianas adquiridas en la primera etapa de la infancia.

La biota bacteriana, aunque es relativamente estable, puede variar de un individuo a otro, o incluso en el mismo individuo por diferentes circunstancias: tipo de dieta, estrés, infecciones, consumo de antibióticos, que pueden producir cambios transitorios. El propio envejecimiento origina una inmunosenescencia, con agotamiento de células T y cambios en la biota intestinal, consistente en un incremento de anaerobios facultativos, a la vez que disminuyen las bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y bifidobacterias. Los estudios mediante técnicas moleculares de secuenciación genética han hecho posible desentrañar la composición de la microbiota y su microbioma, identificando tres enterotipos predominantes: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*, aunque hay otros comensales menos numerosos, pero de importante trascendencia. Existen dos proyectos a escala mundial que están marcando la dirección en esta nueva vía de conocimiento: el *Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)* en Europa y el *Human Microbiome Project (HMP)* en Estados Unidos. Estos proyectos permiten definir el microbioma, como: la totalidad de bacterias, su información genética y las formas en que interactúan entre ellas mismas y con el hospedador humano. Descubren que solo un pequeño número de especies son compartidas por todas las personas, clasificando a los individuos según tres enterotipos, identificados por la variación en la cantidad de cada uno de los tres géneros predominantes a nivel colónico: enterotipo 1 *Bacteroides*; enterotipo 2 *Prevotella*; enterotipo 3 *Ruminococcus*.¹⁶

Se considera que, a partir del esófago, prácticamente aséptico, la microbiota presenta un gradiente creciente en cantidad y variedad, siendo escasa en el estómago, para irse incrementando a partir del intestino delgado y máxima en el colon, donde desempeñan sus principales funciones.

En los últimos años, se ha acrecentado el interés por actuar en corregir, de algún modo, las posibles "disfunciones o alteraciones de este órgano", mediante la utilización de agentes bioterapéuticos (prebióticos, probióticos y simbióticos), que han sido catalogados como productos nutracéuticos; es decir, de origen natural, beneficiosos para la salud, con propiedades biológicas activas y capacidad preventiva y/o terapéutica definida. Dichos productos nutracéuticos, también se utilizan como complemento en los llamados alimentos funcionales.⁴

PROBIÓTICOS

Actualmente, se acepta la definición formulada en 2001 y revisada en 2006 por la Organización de Alimentos y Agricultura (FAO, *Food and Agriculture Organization*) de las Naciones Unidas y por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³: "Microorganismos vivos, que cuando se administran en cantidad adecuada, confiere beneficio para la salud al huésped".

En principio, cualquier componente de la microbiota comensal podría ser candidato a convertirse en probiótico, pero los más utilizados pertenecen a los dos grupos microbianos: *Lactobacillus* y Bifidobacterias, considerados GRAS (*Generally Regarded As Safe*) y QPS (*Qualified Presumption of Safety*) por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA en inglés). De igual modo, se han utilizado con este fin, bacterias que pertenecen a otros géneros, como: *E. coli* y *Bacillus cereus*, así como levaduras, principalmente: *Saccharomyces cerevisiae* y *boulardii* ([cuadro 2](#)).¹³

Cuadro 2. Principales probióticos usados en terapéutica humana

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>B. infantis</i>	<i>S. boulardii</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>S. cerevisiae</i>
<i>Lat 11/83</i>	<i>B. longum</i>	
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	
<i>L. casei</i> Shirota	<i>B. breve</i>	
<i>L. salivarius</i>		
<i>L. johnsonii</i> La 1		
<i>L. reuteri</i>		
<i>L. plantarum</i>	Enterococos	Otros
<i>L. lactis</i> cremoris	<i>E. faecium</i>	<i>Lactococcus</i>
<i>L. kefir</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Lacis, cremoris, diacetylatis</i>
<i>L. brevis</i>		<i>Bacillus subtilis</i>
<i>L. buchneri</i>		<i>Coagulans</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Leuconostoc spp</i>
<i>L. sakei</i>		<i>Escherichia coli Nissle 1917</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>S. thermophilus</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L. cellobiosus</i>		
<i>L. curvatus</i>		

Fuente: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>

En principio, cualquier componente de la microbiota de ocupación podría ser elegible a convertirse en probiótico, pues todos ellos contribuyen, potencialmente, a generar los beneficios que otorga el conjunto. Sin embargo, en la práctica pertenecen fundamentalmente a dos grupos microbianos: los lactobacilos y las bifidobacterias. La razón de esto es que son probablemente los únicos, dentro de los que colonizan las mucosas, que son inocuos bajo (casi) cualquier circunstancia y que, por ello, han sido reconocidos como organismos GRAS (*Generally Regarded As Safe*) y QPS (*Qualified Presumption of Safety*) por la FDA y la EFSA ya mencionadas. Ahora bien, la falta de virulencia es una condición necesaria pero no suficiente para considerar a un microorganismo como probiótico. Son los organismos que más se han empleado en las pruebas de aptitud probiótica y, en consecuencia, sus propiedades beneficiosas están más contrastadas. Los organismos probióticos se emplean en un abanico muy amplio

de situaciones, que incluye individuos sanos, personas sanas pero en una situación especial (bebés, mujeres embarazadas o lactantes, adultos mayores) y otras con enfermedades de distintos tipos y condiciones.

En consecuencia, la evaluación de la seguridad debe tener en cuenta, entre otros factores, el microorganismo en cuestión, la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del huésped seleccionado y las funciones fisiológicas que pueden desempeñar en él.¹⁷

En los últimos 15 años su consumo se ha universalizado gracias a su inclusión, entre otros, en numerosos productos lácteos fermentados. Los probióticos pueden representar una forma directa de optimizar la relación entre la microbiota y el organismo.¹⁸

Dentro de las características deseables que deben cumplir, está la adaptación a las condiciones de la cavidad diana y una buena adherencia al epitelio que la recubre (por eso se prefieren organismos con ese mismo origen), la generación de sustancias antimicrobianas, la ausencia de resistencias transmisibles a antibióticos y, sobre todo, que existan ensayos clínicos que certifiquen que las expectativas derivadas de sus buenas propiedades *in vitro*, se cumplen tras su administración a voluntarios, previniendo la aparición de cuadros concretos o coadyuvando a su resolución.¹³ Para la selección de probióticos se buscan cepas no patogénicas del contenido intestinal o de heces de individuos sanos que cumplan las condiciones que se esquematizan en el [cuadro 3](#), aunque no se exige que se satisfagan todos los requisitos, sino que, al menos, tengan efecto beneficioso para la salud.¹³ El uso de los probióticos ocupa un lugar cada vez más importante en la Medicina clínica.¹⁹

Cuadro 3. Condiciones que han de cumplir los probióticos

- Procedencia humana, aunque también se han usado probióticos de origen no humano y seguridad demostrada, como el *Saccharomyces cerevisiae*.
- Ser seguro (GRAS, *Generally Regarded As Safe*), no ser patógeno, no causar reacciones inmunes dañinas, no ser portador de resistencias a antibióticos.
- Ser capaz de sobrevivir, superar la barrera gástrica y poder recuperarse en heces. Por ello, ha de tener resistencia proteolítica, ser estable frente a ácidos y bilis, y no conjugarse con sales biliares.
- Viabilidad y estabilidad al llegar a su lugar de acción en el intestino, o sea, tener supervivencia en el ecosistema intestinal y proliferación/colonización en el tracto digestivo (temporal).
- Capacidad para adherirse a la superficie de la mucosa y prevenir la colonización y adhesión de patógenos.
- Tener efectos positivos sobre la respuesta inmune y sobre la salud humana demostrados por ensayos clínicos *in vitro* y tras administración en voluntarios.
- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio.

Los criterios mínimos que se exigen para que un producto, desde un punto de vista científico, se considere probiótico son¹³:

- Debe estar especificado por género y cepa. La investigación sobre determinadas cepas específicas de probióticos no se puede aplicar a cualquier producto comercializado como probiótico.
- Ha de contener bacterias vivas en el producto.
- Administrarse en dosis adecuada hasta el final de la vida útil (con variabilidad mínima de un lote a otro).
- Haber demostrado ser eficaz en estudios controlados en humanos.
- Ser inocuo para el uso para el cual está destinado.

Una cepa probiótica se identifica por un género, especie y designación alfanumérica. La comunidad científica ha acordado una nomenclatura para microorganismos, por ejemplo: Género, *Lactobacillus*; Especie, *casei*, *rahmnosus*; Designación de la cepa, GG, DN-114001.

La comercialización y nombres comerciales no están regulados y las compañías pueden ponerle el nombre que quieran a sus productos probióticos (por ejemplo, LGG).

Otros aspectos a tener en cuenta son¹³:

- La documentación de los efectos sobre la salud debe realizarse considerando la cepa específica que se vende en el producto.
- Los estudios y artículos que avalen los efectos de una cepa específica no son aval de efectos similares en cepas no estudiadas.
- Los efectos observados por una cepa, a dosis determinada, no evidencian dichos efectos a dosis más bajas.
- Los posibles efectos beneficiosos con un vehículo/matriz pueden no reproducirse al utilizar otro diferente, que puede alterar la viabilidad de la cepa.

Los mecanismos de acción de los probióticos son de tres tipos: mejora de la barrera intestinal defensiva, modulación inmunológica y mejora de la eficiencia metabólica.¹³

El propósito del uso de los probióticos es aportar resultados beneficiosos para la salud. Son prácticamente los mismos que los beneficios que aporta la biota comensal, ampliamente comentados, y que se resumen en el [cuadro 4](#).^{13,20} Se debe tener en cuenta que los efectos descritos solo se pueden atribuir a la cepa o cepas estudiadas, y no a la especie o a todo el grupo de bacterias ácido lácticas y otros probióticos.

Cuadro 4. Efectos sobre la salud de los probióticos

Beneficios inmunológicos
<ul style="list-style-type: none">• Activan los macrófagos locales y las células dendríticas para aumentar la presentación de antígenos a los linfocitos B, desencadenando la producción de la IgA secretora, tanto local como sistémica.• Modulan los perfiles de las citoquinas para desencadenar una respuesta tolerogénica (Th2) ante la flora comensal o prebiótica o proinflamatoria (Th1) ante la presencia de patógenos.• Inducen una disminución de la respuesta a los antígenos de los alimentos, esto favorece una respuesta tolerogénica
Beneficios no inmunológicos
<ul style="list-style-type: none">• Digieren los alimentos y compiten con los patógenos por los nutrientes.• Modifican la actividad de enzimas intraluminales:• Aumentan la actividad lactásica y de la glucosidasa.• Disminuyen la actividad de otras enzimas como la β-glucuronidasa, la azorreductasa y la nitrorreductasa, que pueden estar implicadas en la síntesis y activación de carcinógenos.• Alteran el pH local para crear un ambiente desfavorable para los patógenos.• Producen sustancias bactericidas y bacteriostáticas, como ácidos grasos volátiles, agua oxigenada o bacteriocinas, que eliminan e inhiben a los patógenos.• Fagocitan radicales superóxidos.• Compiten por los sitios de adhesión al moco y al epitelio intestinal• Estimulan la producción epitelial de moco.• Aumentan la función de barrera intestinal mediante efectos antioxidantes y mejorando el tropismo epitelial.

Fuente: Nutr Hosp. 2010;25:700-704.

Por lo tanto, cada probiótico no presenta todas las acciones apuntadas sino que pueden mostrar una o varias, de tal forma que unas cepas pueden complementar la acción de otras; de ahí, que se haya documentado el posible efecto sinérgico, esto es, que la combinación de diferentes probióticos podría ser superior al obtenido por cada uno individualmente.⁹

Beneficios asociados a la administración de organismos probióticos

Aquellos para los que hay una mayor evidencia se dividen en tres categorías:

- *Reversión de síntomas de mala digestión.* El ejemplo típico es la resolución de la intolerancia a la lactosa. Los lactobacilos la degradan e impiden así que llegue sin digerir al intestino grueso y ocasione flatulencia, distensión abdominal y diarrea, entre otros síntomas.

- *Reposición de la microbiota después que la microbiota residente o autóctona haya sido eliminada por cualquier causa.* Los casos mejor demostrados son la reversión de la diarrea causada por tratamiento con antibióticos y la de las diarreas infantiles producidas por rotavirus. En ambos casos el organismo probiótico viene a ocupar la

superficie mucosa que ha quedado desierta, y constituye así una solución de emergencia que atenúa los síntomas y facilita la recolonización por los microorganismos indígenas. En este apartado se incluiría también la prevención de recidivas de vaginosis y de vaginitis mediada por lactobacilos probióticos, administrados tras el tratamiento específico con los antibióticos apropiados.

- *Prevención de la mastitis durante la lactancia* . La secreción de leche aumenta la humedad de los conductos galactóforos y crea condiciones apropiadas para el establecimiento de organismos patógenos en ellos. Recientemente se ha demostrado de manera fehaciente que lactobacilos administrados por vía oral pueden colonizar los conductos e impedir el asentamiento de bacterias indeseables, previniendo e incluso curando, las mastitis.

- *Otros*. Existen otras afecciones en las que los microorganismos probióticos parecen ejercer un efecto beneficioso, aunque la evidencia no es tan sólida como en los casos ya descritos; entre ellas podemos citar por orden de mayor a menor evidencia, la enterocolitis necrotizante (una afección típica de niños prematuros que, al ser poco frecuente, dificulta la obtención de datos con significación estadística), la enfermedad inflamatoria intestinal y la colitis pseudomembranosa.^{13,21-28}

Los probióticos se han utilizado en gran número de enfermedades tanto pediátricas como en el adulto, principalmente en problemas gastrointestinales como la diarrea infecciosa, el sobrecrecimiento bacteriano y, más recientemente, en procesos inflamatorios crónicos como la enfermedad inflamatoria intestinal, o en trastornos funcionales como el síndrome del intestino irritable, el cólico del lactante o el estreñimiento.⁸ También se ha valorado su efecto beneficioso en alteraciones inmunológicas como la dermatitis atópica, en la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria y, en los últimos años, en la prevención de infecciones del recién nacido pretérmino y en la infección por *H. pylori*.²⁹

Recientemente se han buscado las relaciones entre el Índice de masa corporal (IMC) y la composición taxonómica del microbioma intestinal utilizando las bases de datos o la información extraída de los grandes proyectos metagenómicos HMP y MetaHit y algunos otros más pequeños, y los autores llegan a la conclusión de que la variabilidad entre estudios es mucho más grande que la variabilidad entre sujetos obesos y delgados, y no es posible identificar una “firma” taxonómica única para la obesidad en el microbioma intestinal. En consecuencia, aún que da mucho por hacer en esta materia. Con todo ello en perspectiva, cabe considerar que la modulación de la composición de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos podría ofrecer una nueva vía para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. No hay demasiados ensayos realizados en humanos con el fin de investigar si la administración de probióticos ejerce efectos protectores sobre las disfunciones metabólicas e inmunes asociadas con la obesidad. Sin embargo, los hallazgos indican que la modulación de la composición de la microbiota intestinal podría ser de utilidad como estrategia de intervención para tratar y prevenir la obesidad, así como los trastornos metabólicos asociados. Es necesario continuar avanzando en la identificación de las bacterias que favorezcan o puedan prevenir la obesidad y su evaluación debe realizarse mediante estudios de intervención en humanos.³⁰⁻³²

Dosis de probióticos

Son muy variables, dependiendo de la cepa y de las indicaciones, oscilan entre 10^6 - 10^{11} UFC/dosis. Es importante definir la dosis terapéutica, esto es, la dosis con la que se alcanzan los efectos beneficiosos para la salud, tanto en la prevención como en el tratamiento de los diferentes procesos patológicos. Habitualmente, puede oscilar en un intervalo entre 1 millón y 10 000 millones (10^6 - 10^{10}) de UFC/dosis; han de llegar viables $\geq 10^6$ y de $\geq 10^8$ UFC/dosis al intestino delgado y colon, respectivamente.

No obstante, se ha demostrado, para algunos, su eficacia a niveles más bajos, mientras otros requieren cantidades mayores. Por ejemplo, el *B. infantis* ha mostrado ser eficaz para aliviar los síntomas del síndrome de intestino irritable a dosis de 10^{11} UFC/dosis, mientras hay estudios con el VSL#3^R que han utilizado 3-4 10^{11} de UFC tres veces al día. En resumen, no es posible establecer una dosis general para probióticos, la dosificación ha de basarse en estudios realizados en humanos, que muestren un beneficio para la salud en afecciones específicas.¹³

¿En qué alimentos pueden encontrarse?^{33,34}

- Productos lácteos fermentados como yogur, kéfir, bebidas lácteas y quesos, a los que se ha agregado cultivos vivos y conocidos.
- Verduras como el kim chi y el chucrut.
- Productos fermentados de soja como miso, natto y tempeh.
- Complementos alimenticios (comprimidos, otros).

PREBIÓTICOS

Los prebióticos han sido definidos como ingredientes alimentarios no digeribles que provocan cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal confiriendo bienestar y salud al hospedero. El Grupo Experto en Prebióticos del *International Life Sciences Institute (ILSI)* europeo se ha hecho eco de tal propuesta definiendo la acción prebiótica como la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un número limitado de especies microbianas en la microbiota intestinal, que confieren bienestar y salud al hospedero.³⁵

La *World Gastroenterology Organization (WGO)* definió a los prebióticos como "sustancias de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas".¹³

Estos efectos prebióticos se relacionan principalmente con la estimulación de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que reducen la microbiota patógena y estimulan selectivamente la población de bacterias probióticas (principalmente bifidobacterias y también lactobacilos) al disminuir el pH intestinal.

No obstante hay efectos específicos asociados a estos AGCC, como el efecto del propionato en la reducción de la síntesis de colesterol y deposición de tejido adiposo,

que se ha asociado a la depresión de la sensación de apetito y de la obesidad, y el del butirato, considerado un regulador de la homeostasis intestinal.

Entre los oligosacáridos no digeribles (OND), los propiamente considerados como prebióticos sobre la base a evidencias científicas robustas son los fructanos: inulina y fructo-oligosacáridos (FOS), y los galactanos: galacto-oligosacáridos (GOS) y lactulosa. Otros OND que satisfacen algunos, pero no todos los criterios para ser considerados prebióticos son los isomalto-oligosacáridos (IMOS), los xilo-oligosacáridos (XOS), los oligosacáridos de soya (SOS) y los gluco-oligosacáridos (GIOS). Aunque probablemente no es el prebiótico más eficaz, la inulina es la más empleada en la formulación de alimentos funcionales, proporcionando además propiedades texturales y reológicas a la matriz alimentaria que la contiene.³⁶

Para que un ingrediente o alimento pueda considerarse como prebiótico debe cumplir los requisitos siguientes:³⁷

- No ser hidrolizado o absorbido en el tracto gastrointestinal (TGI) superior (esófago, estómago y duodeno) y, por lo tanto, ser resistente a la acidez gástrica, a la hidrólisis por enzimas digestivas y no absorberse en el intestino delgado;
- Ser fermentado selectivamente por bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal.
- Ser capaz de inducir efectos fisiológicos beneficiosos para la salud.

Oligosacáridos como prebióticos

Los carbohidratos no digeribles pueden clasificarse en dos tipos: colónicos (fibra alimentaria) y prebióticos. Los ingredientes colónicos son carbohidratos que llegan al colon, sirven como sustrato para los microorganismos que lo habitan originando energía, sustratos metabólicos y micronutrientes para el hospedero. Dentro de este grupo se incluyen los polisacáridos estructurales de plantas: pectinas, hemicelulosas o celulosa, gomas o algunos oligosacáridos derivados de la soja, gluco-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos y otros.

Los prebióticos realizan todas las actividades mencionadas anteriormente pero, además, estimulan el crecimiento selectivo de determinadas especies beneficiosas (bifidobacterias, lactobacilos), de la microbiota intestinal. Aunque en el mercado mundial se están comercializando como prebióticos un gran número de carbohidratos, solamente existe evidencia científica de sus propiedades en humanos, en: los fructanos tipo inulina y los FOS, la lactulosa, los GOS, y los oligosacáridos de leche humana (HMO).³⁸⁻⁴⁰

Inulina y fructo-oligosacáridos (FOS)

La inulina está formada por oligosacáridos y polisacáridos. Los FOS son oligosacáridos que se obtienen por hidrólisis de la inulina presente en productos vegetales, o mediante trans-fructosilación enzimática, a partir de sacarosa, utilizando fructosiltransferasas.⁴¹

Actualmente está aceptado que la inulina y los FOS no se degradan ni se absorben en el tracto gastrointestinal superior de tal forma que llegan intactos al colon donde son

metabolizados por la microbiota intestinal. Diferentes ensayos de fermentación *in vitro* utilizando cultivos puros de microorganismos o cultivos de heces humanas, así como ensayos en humanos, han puesto de manifiesto que la inulina y los FOS favorecen el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos disminuyendo el de bacteroides y clostridios.⁴²

El reconocimiento de la inulina y los FOS como ingredientes GRAS (*Generally Recognized as Safe*) en USA y como FOSHU (*Foods of Specified Health Use*) en Japón ha permitido que actualmente, la inulina y la oligofructosa se utilicen sin restricciones en un gran número de alimentos como yogures, bebidas, barritas de cereales, galletas, cereales y productos de bollería o formando parte de alimentos simbióticos. Sus fuentes naturales son: achicoria, cebolla, ajo, alcachofa, yacon, puerro, espárragos entre otros productos comerciales.⁹

Lactulosa

El prebiótico más sencillo es la lactulosa, disacárido sintético que se obtiene industrialmente mediante isomerización, en medio básico, de la lactosa presente en el permeado del suero de quesería. También puede obtenerse por síntesis enzimática utilizando lactosa y fructosa y β -galactosidasas de diferentes orígenes.⁴³

La lactulosa es resistente a las enzimas digestivas de tal forma que no es hidrolizada, a diferencia de la lactosa; alcanza el colon no alterada donde es metabolizada selectivamente por las bifidobacterias y lactobacilos. En diferentes ensayos de fermentación *in vitro* y en ensayos en humanos se demostró la baja absorción de la lactulosa en el intestino delgado, y su metabolismo en el colon favorece el crecimiento de la microbiota beneficiosa, produciendo una significativa disminución de bacteroides clostridios, estreptococos y enterobacterias.

Las propiedades prebióticas de la lactulosa se han puesto de manifiesto cuando se ha añadido a alimentos como yogures, fórmulas infantiles, leche de soja, y otros.^{44,45}

Sin embargo, para utilizar la lactulosa como prebiótico hay que establecer la dosis adecuada ya que una cantidad excesiva puede producir flatulencias y diarrea. Recientemente se han descrito nuevos oligosacáridos derivados de la lactulosa (OsLu) que al presentar mayor peso molecular que este disacárido pueden llegar intactos a zonas más distales del colon (donde es mayor la incidencia de determinadas enfermedades). Diferentes ensayos de fermentación *in vitro* utilizando cultivos puros y heces humanas, así como ensayos *in vivo* utilizando animales, han puesto de manifiesto las propiedades bifidogénicas que presentan estos oligosacáridos. Además, por todas las propiedades que presenta, la lactulosa se utiliza no solo en nutrición, como prebiótico, sino también como medicamento para el tratamiento del estreñimiento crónico o de la encefalopatía portal hepática. La lactulosa también está considerada en Japón como un ingrediente FOSHU.^{44,45}

Por otra parte, la EFSA ha reconocido que reduce el tiempo de tránsito intestinal y recomienda una ingesta de al menos 10 g, en una sola toma, para obtener dicho efecto.⁴⁶ Se obtiene por isomerización alcalina de la lactosa de la leche de vaca.⁹

Galacto-oligosacáridos (GOS)

Son compuestos obtenidos industrialmente a partir de la lactosa del permeado de suero de quesería, mediante transglicosilación catalizada por β -galactosidas (lactasas). Los GOS también se encuentran de forma natural en la leche humana y animal. Estos oligosacáridos contienen de 2-10 moléculas de galactosa unidas a una glucosa terminal y se diferencian entre sí en la longitud de la cadena y en el tipo de enlace. Estos azúcares presentan un reconocido carácter prebiótico porque estimulan el crecimiento de bacterias lácticas y bifidobacterias en el intestino humano.³⁵ Los GOS también han sido reconocidos, en todos los países de la Unión Europea, como ingredientes alimentarios y no como aditivos debido a su presencia de forma natural en la leche materna y están considerados, por la FDA en Estados Unidos, como GRAS y en Japón como FOSHU. Se utilizan en la elaboración de leches maternizadas (junto con FOS) con el propósito de imitar los efectos de la leche humana sobre la microbiota de los lactantes.^{47,48}

Las fuentes naturales son la leche, incluida la humana, y los GOS de las legumbres.⁹

Oligosacáridos de leche humana (HMO)

La leche humana contiene hasta 10 % de carbohidratos de los cuales la lactosa es el mayoritario (55-70 g/L) mientras que los HMO se encuentran en concentraciones comprendidas entre 12-14 g/L, el calostro es el que posee los mayores niveles de oligosacáridos (22-24 g/L). La fracción que constituye los HMO es muy compleja pues está formada por casi 1 000 componentes, la gran mayoría de ellos, en cantidades muy bajas. Los HMO son considerados como los primeros prebióticos, y se ha comprobado que son los responsables del alto número de bifidobacterias presentes en heces de lactantes.; también se les conoce como "factor bifidogénico". Hasta el momento se han identificado más de 200 HMO, de los cuales solo 80 han podido ser totalmente caracterizados.^{49,50}

El efecto del prebiótico es indirecto pues no es el compuesto en sí, sino el efecto que provoca en la microbiota intestinal, quien confiere bienestar y salud. Los prebióticos estimulan la población microbiana endógena mientras los probióticos implican la adición de especies microbianas exógenas. En tal sentido, es acertado pensar que los prebióticos resulten más efectivos y su acción resulte más predecible que la de los probióticos, cuyo destino en su paso por el tracto gastrointestinal y su implantación en el colon agrega incertidumbre respecto de su eficacia.^{33,34}

Entre sus funciones se destacan las siguientes:

- Favorecen la motilidad y el tránsito intestinal.
- Mejoran la digestión de las proteínas, las grasas y los minerales.
- Ayudan en la asimilación de la lactosa.
- Mejoran el sistema inmunitario, protegiéndonos de las infecciones intestinales.
- Ayudan a combatir el estrés y la ansiedad.
- Controlan los niveles de colesterol.
- Desempeñan un papel esencial en la prevención de cáncer de colon.

Los probióticos trabajan en la restauración de la biota intestinal mientras que los prebióticos actúan como prevención proporcionando una microbiota saludable. Los prebióticos actúan principalmente a nivel intestinal, aunque se ha observado en algunos casos efectos benéficos a nivel sistémico.

Diversos efectos fisiológicos vinculados a la salud han sido asociados a los prebióticos: mejora y estabilización de la microbiota intestinal; mejora de la función intestinal; reducción de bacterias patógenas; reducción de endotoxinas metabólicas; aumento de la absorción de minerales; mejora de la morfología de la mucosa intestinal debido a la promoción de síntesis de mucina; estimulación de la síntesis de antibióticos; alivio del síndrome de colon irritable; control de la sensación de apetito y del peso corporal; reducción de riesgos de cáncer de colon y diabetes tipo 2; efecto antiinflamatorio; modulación de la ansiedad y la depresión.^{51,52}

Principales beneficios de los prebióticos

- Mejoran las funciones intestinales (tanto en frecuencia como en volumen fecal) ya que aumenta la presión osmótica luminal, la secreción de agua, el peristaltismo, la generación de gases y el volumen de las heces, lo que favorece la prevención de infecciones, diarrea, estreñimiento y mejora los síntomas de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).
- Aumentan la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC): acético, propiónico y butírico).
- Efecto preventivo de la aparición de tumores malignos en el epitelio del colon: ya que el ácido butírico al ser metabolizado por el epitelio colónico, actúa como regulador del crecimiento celular al retardar la proliferación celular y favorecer la diferenciación y la apoptosis o muerte celular programada de aquellas células que han cumplido su vida útil o que han sufrido algún daño metabólico.
- Reducen el colesterol -LDL y el nivel de triglicéridos sanguíneos: gracias a la suma de los efectos del ácido acético (que es metabolizado por el músculo estriado, el cerebro, el riñón y el miocardio y favorece la síntesis de triglicéridos y de colesterol- LDL en el hígado) y del ácido propiónico (que es un precursor de la glucogénesis hepática y tiene un efecto opuesto al del acetato, ya que inhibe la enzima colesterol-sintetasa, responsable de la síntesis de colesterol endógeno en el hígado y disminuye los niveles de triglicéridos plasmáticos).
- Favorecen el aumento de la biodisponibilidad de minerales como el calcio, el zinc, el magnesio y el hierro. En el caso del calcio cobra gran importancia en el tratamiento de la osteoporosis y sus síntomas al disminuirse moderadamente la excreción urinaria de calcio y aumentarse su absorción.
- Favorecen la síntesis de vitaminas del grupo B, sobre todo ácido fólico.
- Aumentan la función inmunológica del huésped al aumentar la proliferación de las bacterias probióticas.^{33,34}

Alimentos que contienen sustancias prebióticas

Los prebióticos principalmente se encuentran en aquellos alimentos ricos en fibra vegetal como cereales integrales (derivados del trigo, avena y cebada), verduras, frutas y legumbres:

- Inulina: es una fibra dietética presente en la raíz de la achicoria, puerro, ajo, banana, cebada, trigo, miel, cebolla, espárrago.
- Oligofructosa: se obtiene por la hidrólisis enzimática parcial de la inulina y se encuentra presente en cereales, cebolla, ajo, plátano, miel, puerro.
- Fructo-oligosacáridos (FOS): están presentes de forma natural en el puerro, la cebolla, la raíz de achicoria, el espárrago, el ajo, la alcachofa, el tomate, la alfalfa, el plátano, etc., y también se pueden obtener por síntesis enzimática a partir de la sacarosa.
- Galacto-oligosacáridos (GOS): rafinosa, estaquiosa y verbascosa. Están formados por cadenas cortas de moléculas de galactosa. Se encuentran en las legumbres como la soja y se pueden sintetizar a partir de la lactosa.
- Sustancias pecticas: son abundantes en algunos frutos como la corteza de naranja, remolacha, manzana, plátano verde, guayaba, cebolla. Tienen una alta capacidad hidrofílica y son muy solubles en agua, dando lugar a la formación de geles. Son fácilmente atacables por la microbiota del colon, formando AGCC.^{33,34}

La correcta dosificación y frecuencia de consumo es quizás el aspecto menos claro en el uso de prebióticos; la dosis recomendada debería basarse en estudios de eficacia en humanos, pero esta depende de muchos factores cuyo efecto es difícil de determinar o predecir. A pesar de ello, del insuficiente conocimiento sobre mecanismos de acción, de la insuficiente documentación sobre los efectos saludables provocados y de la escasa claridad sobre aspectos regulatorios, el mercado de los prebióticos experimenta un crecimiento acelerado en sincronía con la tendencia mundial hacia una alimentación saludable.^{33,34}

Y como más vale prevenir que curar, se debe llevar a la práctica el uso de los prebióticos.

SIMBIÓTICOS

Cuando se emplean probióticos y prebióticos de forma conjunta se está en presencia de un simbiótico. Por tanto, los simbióticos pueden ser definidos como preparaciones farmacéuticas o alimentarias que contienen una o más especies de probióticos e ingredientes prebióticos. Utilizando la correlación entre la actividad de los microorganismos y la metabolización de los prebióticos por parte de éstos, se favorece el desarrollo/actividad de los componentes probióticos, potenciando sus propiedades saludables y generando un efecto sinérgico. Esto implica que, un producto solo puede ser denominado simbiótico si ha demostrado inducir un efecto beneficioso superior al que se obtiene con la suma de los generados separadamente por sus integrantes.

Adicionalmente, se espera que esta mejora se acompañe de un aumento cuantitativo de los componentes probióticos o de las actividades saludables.

La administración simultánea de probióticos y un sustrato que puedan metabolizar, proporciona a las cepas administradas mayores oportunidades para la colonización y supervivencia en el colon del hospedero, al aumentar o prolongar sus efectos beneficiosos. Los simbióticos son la mejor estrategia para la integración del probiótico en el ecosistema, ya que aumentan la persistencia (vida útil del producto) y, por otra parte, proporcionan un sustrato específico para la biota bacteriana residente.

Teóricamente, los simbióticos tienen un mayor efecto beneficioso sobre la biota intestinal que los probióticos y los prebióticos en forma aislada. Esto se debe a que reducen el pH, promueven el crecimiento de bifidobacterias y de la acción protectora mediante la inhibición de microorganismos potencialmente patógenos, favorecen la estabilización del entorno intestinal y aumentan la liberación de ácidos grasos de cadena corta.

El ejemplo más claro es la leche materna, es un probiótico debido a su contenido en bacterias lácticas y un prebiótico por el contenido en FOS que favorecen el desarrollo de las bacterias. Además, en el mercado hay numerosos productos lácteos simbióticos. Sus efectos beneficiosos más habituales son la prevención y el control de la diarrea, el estreñimiento y otras enfermedades intestinales.^{13,33,34}

NUTRACÉUTICOS

Los prebióticos, los probióticos y los simbióticos comercializados como agentes bioterapéuticos pueden ser catalogados como sustancias nutracéuticas.

Son productos de origen natural con propiedades biológicas activas, beneficiosas para la salud y con una capacidad preventiva y/o terapéutica definida. Cuando hablamos de nutracéuticos, nos referimos a una medicina biológica y a una categoría muy amplia de productos, que deben cumplir los criterios siguientes:

- Ser de origen natural.
- Ser aislados y purificados por métodos no desnaturalizantes.
- Aportar efectos beneficiosos para la salud.
- Mejorar una o más funciones fisiológicas.
- Actuar de forma preventiva y/o curativa.
- Mejorar la calidad de vida.

También deben cumplir todas las normas de desarrollo y validación, siguiendo criterios científicos equiparables a cualquier otro medicamento en cuanto a reproducibilidad, calidad, seguridad y eficacia demostradas en estudios en animales de experimentación y en humanos.

Según los conceptos desarrollados, podemos concluir que los prebióticos, los probióticos y los simbióticos comercializados como agentes bioterapéuticos pueden ser catalogados como productos nutracéuticos.⁹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohammadi R, Mortazavian AM. Tehcnological aspects of prebiotics in probiotic fermented milks. *Food Rev Int.* 2011; 27:192-212.
2. Bigliardi B, Galati F. Innovation trends in the food industry: the case of functional foods. *Trends in Food Science and Technology.* 2013; 31:118-29.
3. Alberta NA, Aryee AN, Boye JI. Current and Emerging Trends in the Formulation and Manufacture of Nutraceuticals and Functional Food Products. In: Boye JI. Nutraceutical and functional food processing technology. (CD-ROM). 5th ed. Philadelphia: Wiley Blackwell; 2015.1-64.
4. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics.* 2012; 129: 950-60.
5. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012; 489(7415):242-9.
6. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp.* 2015; 31(Supl. 1):3-9.
7. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36(5):305-12.
8. Eguiarreta LE, Bonilla-Rosso G, Souza V., Metagenómica, genómica y ecología molecular: la nueva ecología en el bicentenario de Darwin. *Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas [en línea]* 2008 Junio 11; [Fecha de consulta: 29 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43211943005>
9. Hernández Hernández A, Coronel Rodríguez C, Monge Zamorano M, Quintana Herrera C. Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos. *Pediatría Integral.* 2015; 19(5): 337-54.
10. Bauerl C, Pérez-Martínez G, Yan F, Polk DB, Monedero V. Functional analysis of the p40 and p75 Proteins from *Lactobacillus casei* BL23. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2010; 19: 231-41.
11. Carpenter S, O'Neill LA. How important are Toll-like receptors for antimicrobial responses? *Cell Microbiol.* 2007; 9(8):1891-1901.
12. Bernardo D. Células dendríticas del intestino humano como controladoras de la inmunidad mucosa. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105; 5: 279-90.
13. World Gastroenterology Organization (WGO). Probióticos y prebióticos. En: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología (monografía en Internet). Octubre 2011. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
14. De Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev.* 2012; 70 (Suppl 1):S45-S56.

15. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):107-14.
16. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473:174-80.
17. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannsperger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010;1:164-85.
18. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 1965;147(3659):747-8.
19. Guarner F, Requena T, Marcos A. Declaraciones consensuadas del Workshop "Probióticos y salud: evidencia científica". *Nutr Hosp.* 2010; 25(5): 700-4.
20. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". *Nutr Hosp.* 2010;25: 700-4.
21. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:143-55.
22. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11: 227-38 .
23. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506-14.
24. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 March 15;108 (Suppl 1):4578-85.
25. Rowland I, Capurso L, Collins K, Cummings J, Delzenne N, Goulet O, et al. Current level of consensus on probiotic science. *Gut Microbes.* 2010;1: 436-39.
26. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11:227-38.
27. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2010;5:e10197.
28. Zhou X, R. M. Brotman, P. Gajer, Z. Abdo, U. Schüette, S. Ma, J. Ravel & L. J. Forney. Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect. Dis Obstet Gynecol.* 2010: 737-425.
29. Flock MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for probiotic use—2011 update. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:S 168-71.

30. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2013;34(1):39-58.
31. Finucane MM, Sharpton TJ, Laurent TJ, Pollard KS. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One.* 2014 Jan 8;9(1):e84689. doi: 10.1371/journal.pone.0084689.
32. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett* 2014;588(22):4223-33.
33. Mahan LK, Swift KM. Capítulo 27. Tratamiento nutricional médico en las reacciones adversas a los alimentos: alergias e intolerancias alimentarias. En: Mahan LK, Escott Stump S, Raymond JL. Krause Dietoterapia (13 Ed.). España: Elsevier; 2013. p. 562-90.
34. AAQQUIIITur Marí JA. Componentes no nutritivos de interés nutricional, Módulo II.8. En: Libro Blanco de la Nutrición en España. Fundación Española de la Nutrición (FEN) y Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Madrid, 2013: 179-87.
35. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition.* 2010;104:S1-S63.
36. Karimi R, Azizib MH, Ghasemlouc M, Vaziri M. Application of inulin in cheese as prebiotic, fat replacer and texturizer: a review. *Carbohydrate Polymers.* 2015;119:85-100.
37. Gibson GR, Probert HM, Van Loo JAE, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004;17:257-9.
38. Lamsal BP. Production, health aspects and potential food uses of dairy prebiotic galactooligosaccharides. *J Sci Food Agric.* 2012;92:2020-28.
39. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull.* 2010;7:1-19.
40. Rastall RA. Functional oligosaccharides: application and manufacture. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2010;1:305-39.
41. Van de Wiele T, Boon N, Possemiers S, Jacobs H, Verstraete W. Inulin-type fructans of longer degree of polymerization exert more pronounced in vitro prebiotic effects. *J Appl Microbiol.* 2006;102:452-60.
42. Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol.* 2008;104:305-44.

43. Villamiel M, Montilla A, Olano A, Corzo N. Production and bioactivity of oligosaccharides derived from lactose. En: Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity. ISBN: 978-1-118-42649-4. Eds. F. Javier Moreno y M. Luz Sanz. Chichester, United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2014. p.137-67.
44. Schuster-Wolff-Bühring R, Fischer L, Hinrichs J. Production and physiological action of the disaccharide lactulose. *Int Dairy J.* 2010;20:731-41.
45. Panesar PS, Kumari S. Lactulose: Production, purification and potential applications. *Biotechnol Adv.* 2011;29:940-8.
46. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2010. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to lactulose and decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 806) and reduction in intestinal transit time (ID 807) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No. 1924/2006. *EFSA Journal* 8, 1806-1821.
47. Padilla B, Ruiz-Matute AI, Belloch C, Cardelle-Cobas A, Corzo N, Manzanares P. Evaluation of oligosaccharide synthesis from lactose and lactulose using β -galactosidases from *Kluyveromyces* isolated from artisanal cheeses. *J Agric Food Chem.* 2012;60:5134-41.
48. Rodríguez-Colinas B, Poveda A, Jiménez-Barbero J, Ballesteros AO, Plou FJ. Galacto-oligosaccharide synthesis from lactose solution or skim milk using the β -galactosidase from *Bacillus circulans*. *J Agric Food Chem.* 2012;60:6391-98.
49. Venema K. Intestinal fermentation of lactose and prebiotic lactose derivatives, including human milk oligosaccharides. *Int Dairy J.* 2012;22:123-40.
50. Barile D, Rastall RA. Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24:214-9.
51. Kellow NJ, Coughlan MT, Reida CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition.* 2014;111:1147-61.
52. Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *Journal of Applied Microbiology.* 2008;104:305-44.

Recibido: 8 de febrero de 2016.

Aprobado: 30 de marzo de 2016.

Autor para la correspondencia

Magdalys Núñez Velázquez. Correo electrónico: magdalismunoz@infomed.sld.cu