



Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte - Huesca
Universidad Zaragoza

Trabajo de Fin de Grado

Efecto de los prebióticos en la homeostasis del tracto gastrointestinal

*Effect of prebiotics on the homeostasis of the
gastrointestinal tract*

Autor:

Carmen Horno

Tutores:

Marta Sofía Valero Gracia. Área de Fisiología

Marta Castro López. Área de Fisiología

22 de junio 2018 (primera convocatoria)

Resumen:

Los prebióticos, aunque han estado presentes en nuestra alimentación desde siempre, no ha sido hasta hace unos años que su estudio ha comenzado a incrementar debido a su influencia sobre la microbiota intestinal. Los prebióticos son aquellos hidratos de carbono no digeribles que son fermentados por las bacterias a nivel del colón aumentando el número y la actividad metabólica de estas.

Se ha realizado una revisión bibliográfica en la que se ha investigado los efectos que los prebióticos más conocidos (inulina, fructooligosacaridos, galactooligosacaridos, almidón resistente y flavonoides) tienen en la salud.

Estos efectos tienen impacto en la microbiota intestinal al modificar las familias que habitan en el ecosistema y además modificando su actividad metabólica, aumentando o disminuyendo la formación de compuestos bioactivos como los ácidos grasos de cadena corta. Estos compuestos inhiben el crecimiento de bacterias patógenas y estimula el sistema inmune. También han demostrado tener influencia en la evolución de enfermedades como: síndrome metabólico, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedades gastrointestinales entre otras.

Finalmente se hará un repaso de aquellos compuestos que sin pertenecer a la categoría de prebiótico como tal, sí que tienen efecto en la microbiota intestinal. Aunque todavía es necesaria más investigación sobre estos productos y su papel como prebióticos.

Contenido

Introducción:	3
Objetivos	4
Metodología	5
Resultados y discusión	6
Microbiota intestinal	6
Prebióticos.....	7
Tipos de prebióticos	8
Funciones de los prebióticos	9
Estudio 1: Inulina y FOS.....	10
Estudio 2: Galactooligosacáridos (GOS)	12
Conclusiones	18
Bibliografía	19

Abreviaturas:

- AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
- CT: Colesterol total
- EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- FOS: Fructooligosacáridos
- g/d: Gramos/día
- GI: Gastrointestinal
- GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1
- GOS: Galactooligosacáridos
- NIH: National Institute of Health
- RS: Almidón resistente
- SM: Síndrome Metabólico
- TG: Triglicéridos
- VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad
- WOS: Web of science

Introducción:

Se llama tracto digestivo al conjunto de órganos que forman parte en el proceso de digestión de los alimentos. En todo este proceso participan de forma activa diferentes cavidades y órganos, como: la cavidad bucal, el esófago, estómago, intestino delgado y colon. También se incluyen diferentes órganos asociados como la vesícula biliar, hígado y páncreas.

Recientemente, se ha empezado a hablar de un nuevo órgano metabólico entre la complejidad de la anatomía humana, la microbiota intestinal. Órgano que adquirimos en el momento en el que nacemos, crece a lo largo de nuestra vida y se va modificando de forma continua. Esta modificación es debida a que la microbiota es sensible a los cambios de alimentación, al entorno que nos rodea [4] e incluso a nuestro estado de ánimo [11].

Se calcula que hay aproximadamente 10 veces más de microorganismos (aproximadamente 100 billones) dentro del tracto gastrointestinal (GI) de los humanos que células somáticas dentro del cuerpo [4]. Aunque mayormente estos microorganismos son bacterias, a lo largo del tubo digestivo pueden residir levaduras, virus y pequeños parásitos, entre otros. Los géneros que residen comúnmente en mayor o menor armonía con los seres humanos son *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus* y *Ruminococcus*. Aproximadamente el 60% de las bacterias pertenecen a los *Bacteroidetes* o *Firmicutes phyla* [5]. Su presencia, número, familia y función varía a lo largo del tracto GI, pero la mayoría se aloja en el colon, donde se les atribuyen funciones relacionadas con la fermentación de los productos alimentarios no digeridos, en concreto, la fibra alimentaria.

A lo largo de la vida, la microbiota se modifica, ya que es muy influenciada por factores externos como la dieta, la edad, el uso de antibióticos, tópicos y orales, etc. En la primera etapa de nuestra vida, el papel de la madre como primer contacto del feto y la alimentación sientan las primeras bases de la composición de la microbiota y es fundamental tanto para el mantenimiento de la salud, como para aumentar el riesgo a padecer futuras enfermedades [24].

En 2001 se publicó la secuencia del genoma humano (International Human Genome Sequencing Consortium), tras la cual Julián Davies argumenta que, aun siendo la secuenciación del genoma humano un “logro supremo” en biología, no será una información completa hasta que se dilucidan la relación entre humanos y microbios, y se expliquen sus actividades a través de una teoría sinérgica [19]. Relman y Falkow demandaron un segundo proyecto de genoma humano que “implicaría un inventario exhaustivo de genes y genomas microbianos en los cuatro sitios principales de colonización microbiana en el cuerpo: boca, intestino, vagina y piel” [19].

Así, el Proyecto del Microbioma humano (2008-2013) [19], una iniciativa del National Institute of Health (NIH), se inició con el objeto de identificar y caracterizar los microorganismos que se encuentran asociados a humanos, tanto en la salud como en la enfermedad. Para conseguir la

secuenciación del ADN microbiano o microbioma, se basaron en el estudio de la metagenómica y ocho técnicas más novedosas de secuenciación. La metagenómica, además de conocer el ADN, permite estudiar cómo ante determinados factores estimulantes puede reaccionar una población de microorganismos. El Proyecto del Microbioma Humano ha servido para ampliar nuestro conocimiento sobre las conexiones entre el binomio microbiota-salud.

Los numerosos hallazgos del Proyecto, muestran que miles de microbios pueden habitar en el tracto digestivo humano de una forma colectiva, pero susceptibles de variaciones en su composición entre poblaciones de individuos y en un mismo individuo a lo largo de su vida [19]. Aun con dicha variación, la cantidad de genes microbianos que participan en el mantenimiento de funciones metabólicas del hospedador son similares entre los humanos.

La evidencia científica actual relaciona los balances en las poblaciones de la flora intestinal con diferentes tipos de enfermedad incluida la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) [22]. Sin embargo, hay un mayor conocimiento del papel de la microbiota como factor beneficioso para la salud y protector frente a determinadas investigaciones, lo que respaldaría la importancia de investigación en este campo y de inversión económica en suplementos dietéticos, probióticos y prebióticos [16] que se están comercializando de forma exponencial en los últimos años [9].

Los prebióticos, mayormente productos que forman parte de la fibra dietética, no son digeridos y por lo tanto no son metabolizados por el organismo humano, pero sí que puede por la microbiota. Cuando se empezaron a definir los efectos positivos de los prebióticos en la salud y bienestar humanos, se consideró la posibilidad de que los prebióticos interactúen directamente con el hospedador uniéndose a receptores específicos de las células del sistema inmune según su estructura química. Este hecho, potenciaría funciones como la fagocitosis, la acción de las células NK y la disminución de secreción de citoquinas pro-inflamatorias [22].

Justificación

Debido al aumento de publicaciones sobre los prebióticos y su relación con la microbiota intestinal, hace necesario una revisión de la evidencia científica actual.

Esta evidencia avala la relación de los prebióticos con la mejora de la salud tanto a nivel intestinal como de la homeostasis general del huésped.

Debido a este efecto en la salud, se han convertido en parte del tratamiento de muchas enfermedades, pero es necesario más información para definir una posología de tratamiento clara, y obtener tratamientos más seguros.

Objetivos

El objetivo general de este Proyecto Fin de Grado ha sido el de:

- i) Realizar una revisión bibliográfica acerca del papel de la microbiota intestinal en el organismo de los seres humanos, así como su rol en el desarrollo de patologías. Como objetivos secundarios, se plantean:
 - i) Recopilar información del papel de los galactooligosacaridos, fructooligosacaridos, almidón resistente y flavonoides en la formación de compuestos bio-activos, gracias a su fermentación por la microbiota intestinal.
 - ii) Conocer las diferentes funciones de los prebióticos, sus mezclas y que resultados se obtienen según la cantidad diaria ingerida.

Metodología

Para llevar a cabo este trabajo de revisión bibliográfica, se ha utilizado la base de datos web of Science (WOS). WOS es una plataforma on-line que contiene bases de Datos de información bibliográfica. Su finalidad es proporcionar herramientas de análisis que permiten evaluar la calidad científica de los documentos accesibles a través del buscador. Para ello, proporciona información sobre el factor de impacto (Journal Impact Factor), el cuartil al que pertenecen las revistas en función de las áreas temáticas o el índice h. Estos factores, proporcionan información sobre el impacto científico, dentro de un determinado campo de estudio, el número de veces que ha sido citado. Además, la herramienta posibilita el filtrado de artículos y da acceso libre a la información.

Para conseguir los objetivos pre-establecidos en el apartado anterior se han usado los siguientes criterios de búsqueda:

- Las palabras clave para desarrollar la búsqueda fueron 'microbiota', 'functions', 'gastrointestinal' y 'prebiotics'. (Total de resultados: 148).
- Se limitaron los años de publicación de los artículos en un intervalo de tiempo de 2007-2018. (Total de resultados: 130)
- Se cribaron los estudios por la categoría de 'Nutrition dietetics' (Total de resultados: 35)
- Se escogieron resultados de tipo artículo y revisión bibliográfica (Total de resultados obtenidos: 29)

Se establecieron estos criterios porque se buscaba realizar una revisión bibliográfica que reflejase el conocimiento actual sobre el impacto de los prebióticos en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. La información que se encontró debía de ser referente al campo de estudio de la Nutrición y la Dietética y con un número de citas elevado, demostrando una alta evidencia científica y credibilidad de la información que aportaron los estudios. Así se obtuvo una visión global de los avances y se pudo dirigir de forma más enfocada hacia nuevos estudios que perfeccionen los anteriores y así resolver a las preguntas de las que todavía no se conoce respuesta.

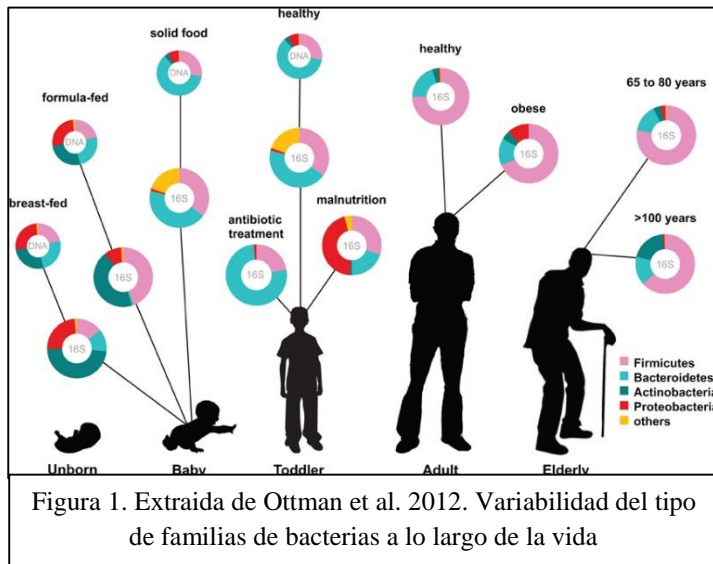
De esta manera, se obtuvieron un total de 29 resultados, aunque después de una lectura profunda de todos ellos, algunos tenían poca relación con el tema de la revisión y carecían de utilidad para alcanzar los objetivos propuestos, por lo que se utilizaron 21 artículos.

Resultados y discusión

Microbiota intestinal

Para conocer en profundidad el papel de los prebióticos en la homeostasis intestinal del organismo, resulta necesario comenzar hablando de la microbiota intestinal.

En torno a 500-1500 especies bacterianas cohabitan en nuestro organismo en concepto de convivencia simbiótica. La mayoría son bacterias de tipo anaerobio (no necesitan oxígeno para su metabolismo) y son de tipo Gram negativo. Las familias mayoritarias en el tracto digestivo, sobre todo a nivel del colon, son *firmicutes*, *bacteroidetes*, *acinobacterias* y *proteobacterias* [6]



La presencia y el número de estas familias van variando a lo largo de la vida (*Figura 1*)

A este conjunto de familias se le conoce como el nuevo órgano metabólico, por su capacidad de fermentar aquellos hidratos de carbono que no pueden ser modificados en el proceso de digestión y llegan intactos al colon [13]. Gracias a esta fermentación, aumenta la energía que se extrae de

los alimentos, aumentando su aprovechamiento. Además, a partir de su metabolismo estos microorganismos producen vitaminas y otros nutrientes esenciales de los cuales el hospedador se ve beneficiado. Su papel se relaciona con la protección frente a la inflamación intestinal, la modulación del tejido graso y la secreción peptídica a nivel intestinal [14] [22]. Una fuerte evidencia relaciona la microbiota como moduladora del hábito intestinal y con la absorción colónica de calcio y magnesio [4].

Aunque la microbiota esté considerada como un órgano, se encuentra en constante cambio y evolución y es sensible a diversos factores externos, tanto de forma positiva como negativa. Su desarrollo depende de la genética individual de cada sujeto. La genética predispone al desarrollo de familias concretas de bacterias, de factores ambientales como el estrés o tratamientos antibióticos y de factores dietéticos tanto positiva (probióticos, prebióticos y fibras alimentarias)

como negativamente (dieta alta en grasas). También se ha visto que el tipo de parto vaginal o cesárea, es clave a la hora de desarrollar nuestro patrón bacteriano ya que, aunque se ha demostrado que la placenta no es un entorno totalmente aséptico, el paso a través de la vagina materna es nuestro primer contacto masivo con los microbios.

Diferentes patologías modulan la microbiota y viceversa. Se ha relacionado con y viceversa, la obesidad, diferentes tipos de cáncer, en concreto de colon, depresión, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, y diabetes; como las más estudiadas [14] [20].

El tubo digestivo constituye una interfase muy sensible para la comunicación entre el individuo y el medio externo. Para una adecuada homeostasis, el sistema ha de diferenciar claramente entre patógenos, patógenos potenciales y microbios comensales en simbiosis con el anfitrión. Aquí la célula epitelial juega un papel crucial en el entramado del sistema inmune. El enterocito, por su situación, es una célula intermediaria entre la luz intestinal y el tejido subyacente que alberga células con función inmunológica. La activación de receptores por parte de los microorganismos genera inmediatamente cascadas intracelulares en el enterocito las cuales activan factores de transcripción, que migran al núcleo celular donde se activan los genes responsables de la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias [22].

El efecto barrera se debe a la capacidad de ciertas bacterias para segregar sustancias antimicrobianas que inhiben la proliferación de otras bacterias, y la competencia entre bacterias por los recursos del sistema, ya sean nutrientes o espacios ecológicos. La microflora influye en el efecto 'barrera'. Así, las bacterias que ocupan el nicho ecológico impiden el desarrollo de bacterias extrañas, como oportunistas, al ecosistema. De esta manera, el equilibrio entre los diferentes tipos de especies confiere estabilidad al conjunto poblacional microbiano.

Prebióticos

Los prebióticos son componentes alimentarios que, a pesar de su aura de modernidad, han estado siempre en nuestra alimentación, pero sus efectos eran desconocidos [23]. En 1995, Gibson y Roberfroid formularon el primer concepto de prebiótico [16]. Fueron definidos como ingredientes alimentarios no digeribles que afectaban beneficiosamente al hospedador al estimular selectivamente el crecimiento o la actividad de uno o de un número limitado de bacterias colónicas. Sin embargo, han sido redefinidos en muchas ocasiones para afinar más la visión de un producto que todavía tiene muchas variables desconocidas. La definición actual del concepto prebiótico establece que *son ingredientes selectivamente fermentados por la microbiota que producen cambios específicos en la composición o actividad de dicha microbiota y producen beneficios sobre la salud y el bienestar del hospedador* [5].

Para calificar a un producto como prebiótico tiene que presentar las siguientes características [2]: (i) Ser un ingrediente alimentario que escape del proceso de digestión y absorción en el intestino delgado. (ii) Ser fermentados por la flora intestinal colónica de forma selectiva siendo capaces de modificarla en número y en actividad. (iii) Por último, todo este proceso ha de tener un efecto beneficioso en la salud del hospedador.

Hasta la fecha, se ha demostrado que el efecto prebiótico se asocia con la modulación de biomarcadores y actividad del sistema inmune, los cuales reducen el riesgo de padecer enfermedades tanto a nivel intestinal como a nivel sistémico. La mayoría de los estudios han sido realizados en animales debido a la facilidad de determinar y limitar la ingesta en cantidades específicas y exactas, pero los estudios realizados en seres humanos también reafirman esta relación con resultados favorables [3] [7] [21].

La evidencia científica actual muestra que el concepto está probablemente demasiado delimitado. Actualmente se comienza a proponer que el enfoque taxonómico debería ampliarse por encima de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. En los estudios sobre los efectos de los prebióticos sobre la microbiota solo se buscaban resultados en cuanto a potenciación del número y de la actividad bacteriana en estas dos especies [17].

Los nuevos candidatos a su evaluación a través de estudios que muestren la relación positiva entre los prebióticos y la microbiota intestinal son *Ruminococcus bromii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale* y *Faecalibacterium prausnitzii*, pero muchos otros también podrían resultar beneficiosos. Además, se ha sugerido proponer un índice prebiótico [3] que evalúe las mejoras selectivas en la actividad metabólica de la microbiota y su crecimiento selectivo de familias bacterias. Los cambios en los patrones de concentración de metabolitos microbianos beneficiosos, como el butirato, el ácido láctico o el ácido succínico, son claves para definir la eficacia de prebiótico y hasta la fecha se les estaba prestando muy poca atención [7].

Por tanto, se desconocen las vías por las cuales aumenta la actividad metabólica de la microbiota intestinal.

Tipos de prebióticos

Los prebióticos se encuentran en la fibra dietética, presente en muchos tipos de alimentos: cereales, frutas, hortalizas, frutos secos y legumbres. De forma clásica, la fibra se clasificaba según el papel fisiológico que desempeñaba. De esta forma se ha dividido en:

- Fibra insoluble, la cual se encuentra en alimentos como el salvado de trigo, las verduras y los cereales integrales. Su papel es el de aportar volumen a las heces, lo que parece ayudar a que los alimentos se desplacen más rápidamente a través del tubo digestivo.

- Fibra soluble, la cual tiene capacidad de formar geles durante el proceso, enlenteciendo la digestión y limitando la absorción de algunos nutrientes como las grasas y los hidratos de carbono.

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, se ha propuesto otra clasificación en base a los efectos fisiológicos y funcionales y no tanto en la capacidad de captar moléculas de agua. Según esta nueva clasificación se hablaría de **fibra dietética**, compuesta por carbohidratos no digeribles y la lignina, cuyo papel sería favorecer el tránsito intestinal. Y por otro lado, la **fibra funcional** formada por hidratos de carbono aislados con otros efectos fisiológicos beneficiosos al margen de su capacidad de gelificación [21]. Sin embargo, con estos criterios, algunos productos podrían verse incluidos en las dos categorías.

Los prebióticos más estudiados y de los cuales conocemos más profundamente sus características y acciones en la microbiota son los **fructooligosacaridos** y los **galactooligosacaridos**. Además, se han abierto nuevas líneas de investigación hacia otros productos, como son el **almidón resistente** [5] y el grupo de los **flavonoides**, especialmente el trans-resveratrol [8].

Funciones de los prebióticos

Las dos principales funciones, en relación con la microbiota, son claras y ampliamente estudiadas: (i) Promueven la creación de un ambiente óptimo para la microbiota intestinal. Favoreciendo el crecimiento de determinadas familias de microbios, sobre otras, además de ser el sustrato para su metabolismo y desarrollo. (ii) Potencian la producción de sustratos cuya acción beneficia al hospedador.

La mayoría de los estudios se centran en *bifidobacteria* y *lactobacilos*. Estas especies mantienen la homeostasis intestinal y disminuyen o limitan el crecimiento de microorganismos patógenos. Producen ácidos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que reducen el riesgo de enfermedades gastrointestinales, enfermedad cardiovascular y tienen un efecto anticancerígeno a través de la apoptosis [23]. Otros efectos son [23]:

- Estimulan el sistema inmune, sobre todo a nivel digestivo por su papel en el mantenimiento del ecosistema microbiano, que ejerce de barrera digestiva contra el acceso de patógenos.
- Promueven la producción de vitaminas del grupo B por la microbiota, como la vitamina B12, cuyo papel es importante en el metabolismo proteico, en la formación de eritrocitos y en el mantenimiento del sistema nervioso central.
- Inhiben el crecimiento de bacterias de actividad patógena
- Disminuyen la concentración de amonio en sangre.
- Disminuyen la transformación de ácidos biliares primarios en secundarios

- Disminuyen los niveles de glucosa. Aunque esta acción depende de las concentraciones, tanto del compuesto bioactivo como de la concentración de glucosa.
- Aumentan la tolerancia a la glucosa.
- Activan péptidos similares al glucagón tipo 1 (GLP-1) que potencian la producción de insulina y disminuye su resistencia.

Estudio 1: Inulina y Fructooligosacáridos (FOS)

En esta primera revisión nos hemos centrado en los fructooligosacáridos o fructanos (FOS). El efecto de los diferentes tipos de FOS sobre la microbiota y la producción de compuestos bioactivos y enzimas.

De la familia de los FOS, el más conocido es la inulina. La fuente principal de estos productos es la raíz de achicoria. La inulina es fermentada por las bacterias intestinales en ácido láctico y AGCCs como el butirato y el propionato. El primero, potencia la capacidad de apoptosis de las células cancerígenas, disminuyendo el riesgo de metástasis, además de realizar un efecto protector frente a carcinomas genotóxicos [16]. Y ambos compuestos tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de las células cancerígenas del colon, además de disminuir las histonas acetiladas. Por todo ello, se están realizando estudios como el “SYCAN Project” en donde se estudia el efecto de la inulina en la modulación de los parámetros asociados con el riesgo de desarrollar cáncer de colon.

Tabla 1: Artículos seleccionados para el estudio de los efectos de la inulina y los FOS en general, en la homeostasis intestinal.

Autor y año	Lugar	Población	Intervención y duración	Modificación microbiota	Resultados producción enzimática	Aumento de peso de los sujetos
Hijová et al. 2012 [11]	Eslovaquia	Ratas Wistar albino (n=60) seis meses de edad con peso corporal promedio 372 ± 15 g	4 grupos intervención con diferentes dietas (4 semanas)			
			Prebiótico rico en inulina	(+)	Aumenta la actividad enzimática	(+)
			Prebiótico y extracto de castaño de indias	(++)	de β-galactosidas	(=)

			Prebiótico con aceite de lino	(=)	a y β -glucosidasa	(+)
			Prebiótico con castaño de indias y aceite de lino	(+)		(++)
Roberfroid et al. 2010 [16]	Inglaterra	Hombres y mujeres de entre 18 a 55 años	FOS + Inulina	(++)	Aumenta producción de AGCC, no estudio de β -galactosidas a y β -glucosidasa	(-)
Costabile et al. 2007 [4]	Reino Unido	Hombres y mujeres (n=32) sanos de 20-42 años con IMC 20-30 kg/m ² .	Cereales de desayuno de trigo 100% integral (48g/d) (3 semanas)	(+)	_____	(--)

Población bacteriana: *lactobacilos* y *bifidobacterias*; (+) Aumenta; (-) Disminuye, (=) Se mantiene. (n) número de muestra

En el estudio de Hijová et al. 2012 a parte de los resultados expuestos en la tabla, la alimentación en ratas con altas concentraciones de inulina y junto con productos de su fermentación, ha sido relacionado con una disminución significativa del colesterol total y triglicéridos libres, por lo que también se le atribuye un efecto hipolipemiente. Además, aumenta la producción de AGCC lo que a su vez, aumenta la demanda de síntesis de colesterol *de novo*.

Actualmente se desconoce el mecanismo de acción, pero la inulina se ha visto relacionada con el incremento de la actividad de dos enzimas de bacterias glicolíticas relevantes en la fermentación de nutrientes a lo largo del intestino. Estas enzimas son β -galactosidasa y β -glucosamina [11]. De momento solo se han realizado estudios en animales, pero su potencial para el mantenimiento de la homeostasis digestiva y sistémica justificará que se lleven a cabo estudios en humanos.

En seres humanos, sobretodo se ha estudiado su papel en la modificación de la microbiota colónica, obteniendo como resultado un aumento de *lactobacilos* y *bifidobacterias* como los más beneficiosos. Costabile et al. 2017, no solo centra su estudio en humanos, sino que además, el objeto de estudio es un alimento completo (cereales integrales) y no una suplementación en FOS.

La relación positiva que demuestra en la modificación de bacterias y en el control de peso de la muestra de población.

Dietas altas en inulina y otros prebióticos, estimulan la producción de la β -galactosidasa por bifidobacterias y lactobacilos. La función más relevante de esta enzima consiste en la hidrólisis de la lactosa a lo largo del intestino humano. La intolerancia a la lactosa es un problema de salud en mayor o menor grado que afecta a un 34% de la población española y una prevalencia mundial podría alcanzar el 70% [25]. Estos pacientes abandonan el consumo de lácteos, alimentos ricos en vitamina D y Ca que tienen un papel muy importante en la prevención de la osteoporosis.

Por ello, recursos como los FOS en nuestra alimentación también influyen en nuestra tolerancia a otros productos. Por ello, su consumo en estos pacientes, disminuiría la sintomatología asociada a la intolerancia a la lactosa [16].

Por otra parte, Roberfrid et al. 2010 estudió que otro posible beneficio de estos probióticos era un incremento en los productos surgidos de la hidrólisis de glucósidos vegetales como los AGCCs, algunos de los cuales tienen más potencial anticarcinogénico, antimutagénico, antioxidante y estimulador del sistema inmune que los respectivos glucósidos (antocianos, flavonoides, saponinas...).

Estudio 2: Galactooligosacáridos (GOS)

A continuación realizamos una revisión sobre los GOS.

Los galactooligosacáridos son una fibra soluble no digerible presente en la leche materna. En la actualidad se están realizando diversos estudios ya que se le relaciona con el desarrollo de la microbiota desde el inicio de la vida. En la industria alimentaria tiene función como edulcorante, agente de carga y prebiótico.

Su influencia en el síndrome metabólico y en la obesidad está provocando que se estudie su papel y sus interacciones con la microbiota en profundidad, ya que son enfermedades altamente prevalentes a nivel mundial.

Tabla 2: Artículos seleccionados para el estudio de los efectos de los GOS

Autor y año	Lugar	Población	Intervención y duración	Modificación microbiota	Modulación de parámetros de SM*
Silk et al. 2009 [18]	Reino Unido	(n = 44) hombres y	Duración total 12 semanas		

		mujeres sanos con SM	3.5 g/d de trans-GOS (4 semanas)	(+) <i>Bifidobacteria</i>	(=)
			7 g/d de trans-GOS (4 semanas)	(+) <i>Bifidobacteria</i> (-) <i>Clostridium</i>	(-) TA, (-) resistencia a la insulina (-) CT
Vulevic et al. 2012 [21]	Reino Unido	(n = 44) IMC >25 kg/m ² 18-65 años >3 FR* SM	Mezcla de B-GOS (5.5 g/d) (28 semanas)	A partir de 6 semanas: (+) <i>Bifidobacteria</i> (-) <i>Bacteroides</i> (-) <i>C. histolyicum</i> (=) <i>Desulfovibrio</i> (=) <i>Proteobacteria</i>	Sin cambios significativos en las concentraciones de glucosa e insulina en plasma. Sin cambios en c-HDL y c-LDL, a las 12 semanas (-) CT
Vulevic et al. 2015 [22]	Reino Unido	(n = 40) mujeres y hombres de 65-80 años	Mezcla de B-GOS (28 semanas)	Crecimiento de <i>bifidobacteria</i> y <i>Bacteroides</i> a partir de la 5 semana	(-) producción de citoquinas (-) Estado pro-inflamatorio. (+) Tolerancia a la glucosa
Duncan et al. 2014 [7]	Inglaterra	Hombres y mujeres IMC < 30 kg/m ²	Suspensión de microbiota colónica extraído de sujetos sanos (20 semanas)	(+) <i>Bifidobacteria</i> (-) <i>Bacteroides</i> (-) <i>C. histolyicum</i> (-) <i>Desulfovibrio</i> y (+) <i>Proteobacteria</i>	(=) con tendencia a la disminución. (-) Resistencia a la insulina (+) tolerancia a la glucosa. (-) estado pro inflamatorio
Cheng et al. 2017 [3]	China	Hombres sanos	Tres grupos de estudio (12 semanas)		
			-FOS	(+ +) <i>Bifidobacteria</i>	(-) Problemas GI

			-GOS	(+ +) <i>Lactobacillus</i>	(+) estado pro-inflamatorio
			-FOS + GOS	(+) <i>Lactobacilo</i> (+) <i>Bifidobacteria</i> (-) <i>Bacteroides</i> (-) <i>C. histolyicum</i> (=) <i>Desulfovibio</i> (-) <i>Proteobacteria</i>	(-) Problemas GI (+) resultados metabólicos: glucosa, CT (-) inflamación.

*SM, síndrome metabólico. FR; Factor de Riesgo (+) Aumenta; (-) Disminuye, (=) Se mantiene.
(n) número de muestra

Silk et al. 2009 y Vulevic et al. 2012, desarrollaron sus estudios en Reino Unido sobre población adulta a diferentes dosis de GOS y a diferentes tiempos. Mientras que el primero realizó una investigación de 12 semanas a bajas y altas concentraciones de suplementación (3.5 g/d y 7g/d). Vulevic alargó el tiempo de su investigación a 28 días con una dosis intermedia (5.5 g/d). Este cambio en el periodo de administración, así como en la dosis dada, reflejó que dando una dosis más baja de GOS pero durante más tiempo se obtuvieron modificaciones más significativas en la microbiota, aumentado la población de *bifidobacterias* y disminuyendo la población de *clostridium* generando que los pacientes mejoraran su perfil metabólico.

Se ha definido que los sujetos que presentan obesidad, desarrollan una ‘microbiota obesa’, con menor concentración de *lactobacilos* y *bifidobacterias* y mayor población de *bacteroidetes* y *C.histolyicum*, los cuales promueven un estado inflamatorio intestinal y aumentan la adiposidad a nivel sistémico [22].

La evidencia científica avala los trasplantes de heces como una posible vía para el tratamiento de la obesidad [6]. Esta técnica consiste en la extracción de una suspensión de microorganismos fecales para después inocularlos a otro sujeto. Duncan et al. 2014 describió que en sujetos obesos, el cambio de perfil microbiano es beneficioso para el estado pro-inflamatorio y la adiposidad general, aunque las vías metabólicas por las cuales se produce esta relación, todavía no han sido completamente definidas.

Desde la década de los 80 el síndrome metabólico ha sido profundamente estudiado debido a su relación directa con el desarrollo de enfermedades crónicas. En la actualidad, es un problema de salud pública que se define como un cómputo de alteraciones metabólicas que se ven influenciadas por el estilo de vida y los hábitos dietéticos, que aumentan la posibilidad de sufrir un accidente cardiovascular. Por ello, se están estudiando nuevos métodos de prevención y protección frente a esta enfermedad, como la influencia de los prebióticos [21].

No todos los pacientes diagnosticados de síndrome metabólico tienen las mismas características, pero la obesidad suele ser el comienzo de una posible evolución hacia la enfermedad. Otras características para definir el diagnóstico son: hipertensión arterial, diabetes o intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Si el paciente presenta al menos tres de estas características que aumentan el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular, se diagnostica síndrome metabólico.

Los trabajos de Vulevi et al. 2012 y 2015 definen los diferentes resultados fisiológicos del tratamiento con GOS en pacientes diagnosticados con síndrome metabólico. Sus estudios en humanos, demuestran que prebióticos como los GOS, pueden modular la microbiota intestinal en cuanto a su composición y metabolismo, que no solo influiría en el grado de inflamación digestiva sino en el proceso patógeno global del síndrome metabólico.

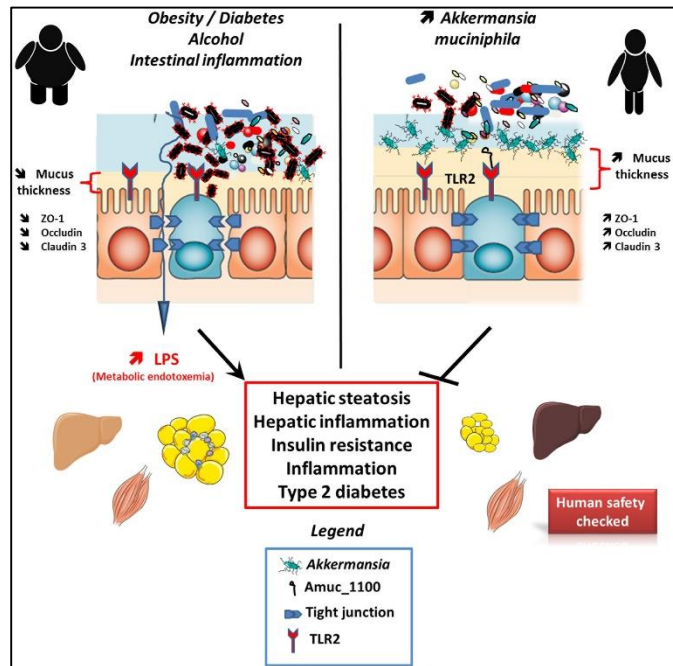


Figura 2. Cani et al. 2017. Representación del efecto de la microbiota obesa en la homeostasis, que influye de forma negativa en el Síndrome Metabólico

Silk et al. 2009 [18] concluyeron que la administración de GOS producía (Figura 2):

- Diferencias en la composición de la microbiota fecal tendiendo a aumentar las *bifidobacterias*, disminuir los *bacteroidetes* y manteniendo constante *desulfovibrio* y *B-proteobacteria*.
- Las concentraciones de glucosa e insulina no se vieron significativamente afectadas, aunque se vio una tendencia a disminuir la secreción de insulina.
- Cambios en el perfil lipídico, en el que realmente solo se vio una disminución de los triglicéridos y por consiguiente se vio aumentado el ratio TG/c-HDL, pero se mantuvieron más o menos constantes los parámetros de c-HDL y c-LDL.
- Observó una tendencia a la pérdida de peso, referida según los participantes de las intervenciones a una mayor sensación de saciedad que les hacía tener un mayor control de su ingesta. También estos pacientes mejoraron sus parámetros bioquímicos analíticamente lo cual se relaciona con la disminución del IMC pero también como un efecto secundario al tratamiento con prebiótico.

Aunque los estudios de Silk et al. 2009 resultan confusos en este aspecto, describen una relación positiva en el tratamiento con GOS en la hipercolesterolemia, pero no pudieron definir los mecanismos por los cuales se producía esta relación, pero sí desarrollaron diferentes teorías que podrían ser válidas:

- Desconjugación enzimática de las sales biliares por las bacterias y por consiguiente menor absorción de grasas.
- Incorporación de lípidos a las membranas de células en crecimiento, lo que disminuiría los lípidos en sangre.
- Conversión en coprostanol y excreción fecal.
- Disminución de la síntesis de colesterol hepática por la formación de AGCC.

Todo esto reitera, la importancia de la lactancia materna por su aporte de GOS en la prevención de la obesidad desde los primeros años de vida y el papel de estos prebióticos en la disminución de las consecuencias de la obesidad en la edad adulta.

Un reciente estudio de Cheng et al. 2017 cuya premisa era la comparación de los efectos de FOS y GOS, concluyó que la administración conjunta de estos prebióticos obtenía mejores resultados en comparación con el grupo control, que eran aquellos que solo consumían un tipo de prebiótico, (FOS o GOS). Estas conclusiones se asociaron con que el uso de prebióticos aislados, es decir, solo un tipo de prebiótico y no una mezcla de ellos, podía suponer un crecimiento importante aunque limitado en grupos familiares lo que disminuía la diversidad de la microbiota teniendo un impacto negativo en la salud del sujeto de estudio [3].

La última revisión se ha realizado sobre los nuevos candidatos a prebióticos: el almidón resistente y los flavonoides.

Autor y año	Lugar	Población	Intervención y duración	Modificación microbiota	Resultado s comp. bioactivos	Resultados colonocitos
Haenen et al. 2013 [10]	Países bajos	Cerdos hembra Peso corporal de 268 ± 3.85 kg, 22 meses de edad	Dieta rica en RS tipo 3 o RS tipo 2 durante 14 días	(+) <i>actinobacteria</i> (-) <i>firmicutes</i> a nivel del colon y no de intestino delgado	Producción propionato	_____
Patten et al. 2015 [1]	Atlanta	Ratas macho Sprague-Dawley	Almidón de maíz con alto contenido de	(+) actividad bacteriana	_____	(+) contracción colónica

			amilosa durante 20 días			
--	--	--	-------------------------------	--	--	--

(+) Aumenta; (-) Disminuye, (=) Se mantiene. (n) número de muestra.

En Atlanta, donde a efectos prácticos, se han estudiado durante más tiempo los efectos del RS, la Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization informa de que podrían ser necesarias ingestas de al menos 20 gramos al día de almidón resistente para obtener alguno de los beneficios señalados [5]. No solo a nivel de la microbiota intestinal sino también la sensibilidad del colon a estímulos peristálticos y así disminuir el tiempo de tránsito del bolo fecal.

Así se vio en el estudio de Patten et al 2015 donde una alimentación en productos con un alto contenido en amilosa no digerible, no solo aumentaba la actividad metabólica bacteriana (mayor producción de AGCCs), sino también el peristaltismo intestinal favoreciendo el tránsito.

Por otro lado, el estudio de Haenen et al. 2013 en el que administraban una dieta rica en RS a cerdos jóvenes, obtuvo como resultado un aumento de actinobacteria y una mayor producción de propianato. Este AGCC resultó estar involucrado en la disminución de colesterol de los sujetos.

Respecto a los flavonoides como prebióticos, la literatura todavía es difusa en este sentido, pero ya se han establecido algunas acciones que estos productos desarrollan en el colon.

Autor y año	Lugar	Población n	Intervención y duración	Modificación microbiota	Peso corporal	Resultados metabólicos
Eteberria et al. 2015 [8]	España	Ratas Wistar	Dieta alta en grasas			
			Trans-resveratrol (15mg/kg peso)	(+) Relación <i>Fimicutes</i> / <i>bacteroidetes</i> (-) microbiota obesa	(=)	(-) Nivel sérico y resistencia a la insulina (-) exp. De genes asociados a la inflamación.
			Combinación de flavonoides (15 mg/kg)	Poca variación	(+)	(=)
Hijová et al. 2012	Eslovaquia	Ratas Wistar		Prebiótico rico en inulina	(=)	

[11]		albino (n=60) seis meses de edad con peso corporal promedio 372 ± 15 g	4 grupos intervención con diferentes dietas (4 semanas)	Prebiótico y extracto de castaño de indias	(=)	(+) actividad enzimática de β- galactosidasa y β- glucosidasa
				Prebiótico con aceite de lino	(=)	
				Prebiótico con castaño de indias y aceite de lino	(=)	

(+) Aumenta; (-) Disminuye, (=) Se mantiene.

El estudio de Etberria et al. 2015, estudió el efecto del trans-resveratrol frente una mezcla de flavonoides a igual dosis, en el contexto de una alimentación rica en grasas. Como se recoge en la tabla, la administración a la misma dosis de flavonoides, el trans-resveratrol por sí solo incrementó la población bacteriana saludable y produjo una disminución de la microbiota obesa, disminuyendo la resistencia de los tejidos a la insulina y favoreciendo un estado protector frente a la inflamación. La mezcla de flavonoides no modificó la población bacteriana, por lo que no se encontraron cambios significativos a nivel metabólico.

Hijová et al. 2012 estudió como los flavonoides, en todas sus formas químicas, se ven afectados por los procesos digestivos, perdiendo así su actividad biológica. Pero gracias a un proceso de encapsulación del compuesto, llega intacto al colón, y potencia el crecimiento de *bifidobacterias* y *lactobacilos*, además de inhibir el crecimiento de *C. hystolyticum* [11].

Es necesaria una mayor investigación para poder definir una dosis y posología del producto para relacionarlo con efectos positivos en la homeostasis intestinal.

Conclusiones

Los prebióticos guardan importancia en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, concretamente en el desarrollo y protección de una microbiota saludable y diversa. A lo largo de la revisión se ha visto que hay una mayor potenciación del efecto positivo cuando los tratamientos incluyen una variedad de prebióticos, como las mezclas de FOS y GOS.

No solo producen una influencia positiva en la microbiota, también la ejercen en las células del colon favoreciendo su sensibilidad a estímulos y modulando la expresión génica. Por ello, se ha demostrado su efecto positivo en la prevención de enfermedades digestivas.

Sustancias que no sean carbohidratos no digeribles, también pueden ejercer un efecto prebiótico, si consiguen escapar del proceso digestivo y desarrollar su función biológica en el colón, como

los flavonoides. De los cuales el trans-resveratrol es el más estudiado y al cual se le atribuyen mayores efectos positivos.

Hacen falta más estudios de concentración-dosis-respuesta, para valorar la eficacia a corto plazo del tratamiento con prebióticos

No solo produce riesgo de enfermedad el sobrecrecimiento de especies microbianas patógenas, sino también el sobrecrecimiento de *lactobacilos* y *bifidobacterias* que provoca la falta de variedad de especies del ecosistema colónico. Aunque haya que tener en cuenta una mayor proporción de las bacterias beneficiosas, no hay que obviar la presencia del resto de la microbiota ya que es necesario un equilibrio óptimo entre todas ellas para que sus funciones no se vean alteradas.

Bibliografía

1. Patten, GS; Kerr, CA; Dunne, RA; Shaw, JM; Bird, A.R.; Regina, A; Morell, MK; Lockett, TJ; Molloy, PL; Abeywardena, MY. Resistant starch alters colonic contractility and expression of related genes in rats fed a Western diet. *Digestive diseases and sciences* 2015;60 (6) 1624-1632.
2. Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, Cani PD, Mercenier A, MacDonald TT, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *British Journal of Nutrition*. 2017;117(1):93-107.
3. Cheng W., Lu J., Li B., Lin W., Zhang Z., Wei X., Sun C., Chi M., Bi W., Yang B., Jiang A., Yuan J. Effect of functional oligosaccharides and ordinary dietary fiber on intestinal Microbiota diversity. *Frontiers in Microbiology*. 2017. 8:1750.
4. Costabile, A; Klinder, A; Fava, F; Napolitano, A; Fogliano, V; Leonard, C; Gibson, G. R.; Tuohy, K. M. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *British Journal of Nutrition* 2008, 99, 110-120.
5. Conlon, M.A.; Bird, A.R.; Regina, A.; Morell, M.K.; Lockett, T.; Kang, S.; Molloy, P.; Kerr, C.A.; Shaw, J.; McSweeney, C.; *et al.* Resistant starches protect against colonic DNA damage and alter microbiota and gene expression in rats fed a western diet. *J. Nutr.* **2012**, *142*, 832–840.
6. Crane RJ, Jones KDJ, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: An overview. *Food and Nutrition Bulletin*. 2015;36:S76-S87.

7. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*. 2014;32(11):1720-4.
8. Eteberria U, Arias N, Boque N, Macarulla MT, Portillo MP, Martínez JA, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2015;26(6):651-60.
9. Fernández N, Cardelle A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *SEFAC*. 2017;9(27).
10. Haenen D, Zhang J, da Silva CS, Bosch G, van der Meer IM, van Arkel J, et al. A Diet High in Resistant Starch Modulates Microbiota Composition, SCFA Concentrations, and Gene Expression in Pig Intestine. *Journal of Nutrition*. 2013;143(3):274-83.
11. Hijová, E., Bomba A., Bertková I., Strojny L., Szabadosová V., Soltásová A. Prebiotics and bioactive natural substances induce changes of composition and metabolic activities on the colonic microflora in cancerous rats. *ActaBP*. Vol.59, No2/2012; 271-274.
12. Organización Mundial de la Salud. OMS: Enfermedades crónicas. [Internet]. Consultado el 26 de mayo de 2018. Disponible en: http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/
13. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *British Journal of Nutrition*. 2014;111(3):387-402.
14. Relman DA. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutrition Reviews*. 2012;70:S2-S9.
15. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: Functional food ingredients. *Journal of Nutrition*. 2007;137(11):2493S-502S.
16. 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.
17. Roberfroid, M. Prebiotics: The concept revisited. *J. Nutr.* **2007**, *137*, 830S–837S.
18. Silk DBA, Davies A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:508–18.
19. The NIH HMP Working Group, Jane Peterson, Susan Garges, Maria Giovanni, Pamela McInnes, Lu Wang, Jeffery A. Schloss, Vivien Bonazzi, Jean E. McEwen, Kris A. Wetterstrand, Carolyn Deal, Carl C. Baker, Valentina Di Francesco, T. Kevin Howcroft, Robert W. Karp, R. Dwayne Lunsford, Christopher R. Wellington, Tsegahiwot Belachew, Michael Wright, Christina Giblin, Hagit David, Melody Mills, Rachelle Salomon, Christopher Mullins, Beena Akolkar, Lisa Begg, Cindy Davis, Lindsey Grandison, Michael Humble, Jag Khalsa, A. Roger Little, Hannah Peavy, Carol Pontzer, Matthew Portnoy, Michael H. Sayre, Pamela Starke-Reed, Samir

- Zakhari, Jennifer Read, Bracie Watson, and Mark Guyer. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*. [Internet] 2009 [23 abril 2018]; 19(12).
20. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases. [internet]. Consultado 23 de abril de 2018. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov>
 21. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A Mixture of trans-Galactooligosaccharides Reduces Markers of Metabolic Syndrome and Modulates the Fecal Microbiota and Immune Function of Overweight Adults. *Journal of Nutrition*. 2013;143(3):324-31.
 22. Vulevic J, Juric A, Walton GE, Claus SP, Tzortzis G, Toward RE, et al. Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(4):586-95.
 23. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2016;8(3).
 24. Juliette C Madan, Anne G Hoen, Sara N Lundgren, Shohreh F Farzan, Kathryn L Cottingham, Hilary G Morrison, Mitchell L Sogin, Hongzhe Li, Jason H Moore, Margaret R Karaga. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA pediatrics*. 2016;170(3):212-219+
 25. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Suggested citation: EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to Nutriose® and a reduction of post-prandial glycaemic responses pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2014;12(10):3839, 9 [doi:10.2903/j.efsa.2014.3839](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3839)
Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal