

PRE-, PRO-, POSTBIÓTICOS: UTILIDAD EN PATOLOGÍA CARDIOPULMONAR

Laura Flores Cisneros, María Fernanda García Cedillo,
Alejandra Vanessa Ríos Pereda

*Las sombras de las lágrimas
que vierte el corazón
deforman la realidad
como la luz en los charcos
durante el aluvial.*

Tomás Uriarte

RESUMEN

La microbiota intestinal abarca diferentes tipos de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal humano; se ha reportado que existen entre 10^{10} y 10^{12} microorganismos vivos por cada gramo en el colon humano. Los probióticos son microorganismos que se caracterizan porque actúan en mecanismos inmunológicos de la mucosa intestinal al interactuar con otros microorganismos, principalmente patógenos, en tanto que los prebióticos son un grupo de nutrientes que, al ser degradados por la microbiota intestinal, estimulan el crecimiento o la actividad de otros microorganismos. De acuerdo con la evidencia científica, los prebióticos se caracterizan por generar beneficios a la salud, además de ser seguros.

PROBIÓTICOS

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud cuando son administrados en cantidades adecuadas”.¹ Se han aceptado como probió-

ticos a las siguientes especies bacterianas cuando se suministran en alimentos a un nivel de 1×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) por cada porción: *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* y *longum*) y *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* y *salivarius*).

Dentro de los beneficios descritos de los probióticos se encuentran: resistencia a la colonización, producción de ácidos grasos de cadena corta, ayuda en la regulación del tránsito intestinal, aumento del recambio de los enterocitos, supresión e inhibición de patógenos, prevención de la adhesión y establecimiento de estos patógenos en el intestino. Además, los probióticos pueden desempeñar un papel en el desarrollo del sistema inmunitario, la síntesis de elementos nutricionales importantes, como las vitaminas, y el refuerzo de la integridad de la barrera intestinal.²⁻⁴

Existen estudios que reportan beneficios con el uso de probióticos en algunas patologías como alergias, diarrea asociada a los antibióticos, gastroenteritis aguda, síndrome de colon irritable, colitis ulcerativa e infecciones respiratorias agudas, entre otras. Además, el uso de probióticos se ha asociado a una serie de efectos inmunomoduladores.⁵

PREBIÓTICOS

Un prebiótico se define como un “sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped confiriendo beneficio para la salud”. Los prebióticos pueden cambiar la composición de la microbiota estimulando el crecimiento de ciertas especies, lo que promueve beneficios para la salud del huésped. Los criterios que se utilizan para clasificar a un prebiótico son: 1) es resistente al pH del estómago, 2) no es hidrolizado por enzimas de mamíferos ni absorbidos en el tracto gastrointestinal, 3) puede ser fermentado por la microbiota intestinal, 4) que el crecimiento y/o la actividad de las bacterias intestinales puedan ser selectivamente estimuladas por dicho compuesto y que esto mejore la salud del huésped.⁶

Los prebióticos se encuentran en los hidratos de carbono fermentables, incluyendo los oligosacáridos de la leche materna (HMO), en varios tipos de fibra dietética, fenólicos y fitoquímicos, ácido linoleico conjugado y ácidos grasos poliinsaturados, así como en una amplia gama de oligosacáridos.⁵ También se encuentran en frutas, verduras, cereales y otras plantas comestibles que son fuentes de carbohidratos que constituyen prebióticos potenciales. Otros alimentos potenciales son, por ejemplo, tomates, plátanos, verduras verdes, legumbres y avena, entre otros. De acuerdo con el número de monómeros, los prebióticos pueden clasificarse en disacáridos, oligosacáridos (3 a 10 monómeros) y polisacáridos.

Algunos prebióticos producidos de manera artificial son la lactulosa, los galactooligosacáridos y los fructooligosacáridos. Los oligosacáridos prebióticos más estudiados y utilizados son los galactooligosacáridos de cadena corta (scGOS) y los fructooligosacáridos de cadena larga (lcFOS).⁶

Dentro de las funciones de los prebióticos destacan: mejorar la consistencia y la frecuencia de las heces de los lactantes alimentados con leche materna, mejorar el funcionamiento gastrointestinal y la función de barrera, aumentar la absorción de minerales, la modulación del metabolismo energético y la saciedad, y la reducción del riesgo de infecciones intestinales.⁷⁻⁹ Además, se sabe que pueden suprimir patógenos en individuos sanos debido a la estimulación de moléculas inmunomoduladoras con efectos antagonistas contra los patógenos por el ácido láctico que es producido por los *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.¹⁰

POSTBIÓTICOS

Un postbiótico es un metabolito producido o secretado por un probiótico o bien una molécula liberada posterior a la lisis bacteriana que influye la respuesta fisiológica en el hospedero.¹¹ Es importante recordar que la microbiota intestinal depende de los hábitos de los individuos y del sitio en donde se vive.

Sustancias como ácidos orgánicos, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como butirato, acetato y propionato; proteínas funcionales (enzimas), polisacáridos extracelulares, vesículas extracelulares, paredes celulares, ácido gamma aminobutírico (GABA), vitaminas, péptidos ribosomales (bacteriocinas), entre otros pueden ser postbióticos.

Los efectos que se han reportado con los probióticos, prebióticos o simbióticos se basan principalmente en la producción de AGCC y componentes como fracciones microbianas, proteínas funcionales, secreción de polisacáridos, polisacáridos extracelulares (EPS), lisis celular, obtención del ácido teicoico, muropeptidos derivados del peptidoglicano y estructuras de tipo pili.

Los postbióticos son compuestos funcionales de la fermentación, como los mencionados anteriormente, que pueden utilizarse en combinación con hábitos de alimentación saludable para promover la salud. Y los efectos que tengan en la microbiota intestinal dependerán de cada población e individuo, ya que la microbiota está ligada al metabolismo. Los postbióticos podrían facilitar la potencia de los microorganismos y favorecer los ingredientes funcionales.¹²

Como se mencionó, la eficacia de los postbióticos se relaciona con el metabolismo microbiano de proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas, ácidos orgánicos, así como componentes de la membrana celular y otras moléculas que son generadas por la fermentación. Algunos ejemplos de los mecanismos de inmunomodulación de los postbióticos se han reportado en estudios *in vitro*. Se ha observado una respuesta innata de los macrófagos a células no viables de *Lactobacillus casei*; proveen inmunidad celular y efectos antiinflamatorios con las Bifidobacterias al inhibir la secreción de IL-8 en las células epiteliales en pacientes con colitis ulcerativa.¹³⁻¹⁴

EVIDENCIA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOPULMONARES

El microbioma intestinal se comunica con diferentes órganos como el corazón. Existe evidencia sobre el papel que desempeñan los probióticos, prebióticos y postbióticos en algunas enfermedades como las cardiopulmonares e inflamatorias.

ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

Diversas investigaciones han relacionado la microbiota intestinal con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas como la obesidad, diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular (ECV).¹⁵

Cui y colaboradores observaron diferencias en la composición de la microbiota intestinal, particularmente en la disminución de los niveles de *Faecalibacterium prausnitzii* e incremento de *Ruminococcus gnavus* y *Prevotella*, *Hungatella* y *Succinlasticum* en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, en comparación con quienes no la padecían; además, se han reportado también patógenos de *Candida*, *Shigella* y *Yersinia* en las heces de los pacientes con ECV.^{16,17}

En los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica se han observado mayores niveles de *Enterobacteriaceae* y *Streptococcus* spp. Como ya se describió, las bacterias intestinales producen metabolitos que influyen en la condición cardiovascular del huésped. Se sabe que los metabolitos, como los aminoácidos de cadena corta, triptófano e histidina, han sido asociados con la resistencia a la insulina, enfermedad vascular, diabetes y obesidad.

La trimetilamina (TMA) y la trimetilamina N-óxido (TMAO) son de los metabolitos más estudiados. En especial el TMAO, pues diversas investigaciones sugieren que niveles elevados de esta sustancia en plasma se relacionan con la presencia de aterosclerosis, con la severidad de la enfermedad arterial periférica, un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, enfermedad cerebrovascular y muerte cardiovascular. Es importante mencionar que la formación de TMA proviene de la ingesta de alimentos altos en grasas saturadas o insaturadas que contengan colina, fostatidilcolina o carnitina.^{15,18}

Otros metabolitos importantes son los ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen importantes efectos sobre las enfermedades cardiovasculares.

Las dietas altas en fibra y la suplementación con acetato han demostrado efectos positivos en la modificación de la microbiota intestinal, disminución del riesgo de sufrir hipertensión e insuficiencia cardíaca en ratones.

Se sabe que los principales productos de los AGCC son el butirato, propionato y acetato. El butirato constituye 70% de la fuente de energía de los enterocitos, por lo que en pacientes con aterosclerosis vascular o hipertensión se esperaría que, al incrementar la concentración

de estos AGCC, mejore la función de la barrera intestinal. Por otra parte, los AGCC modulan la inmunidad, la respuesta inflamatoria de muchos receptores y tienen efectos positivos en las células endoteliales.

Por otra parte, la evidencia sugiere que los ácidos biliares facilitan la digestión y mejoran la captación de lípidos y vitaminas, así como la motilidad intestinal, los procesos inflamatorios y regeneración del hígado, ayudan en la reducción de niveles de lípidos y mejoran la sensibilidad a la insulina.

El estrés oxidativo es un factor importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y se han reportado efectos antioxidantes con algunas bacterias probióticas. Existen estudios en donde se han utilizado *Lactobacillus coryniformis* y *Lactobacillus gasseri* y han demostrado efectos positivos al disminuir las especies reactivas de oxígeno (ROS) en ratas con hipertensión.¹⁹

Tenorio-Jiménez y colaboradores reportaron que un consumo de *L. reuteri* durante 12 semanas se asoció con un menor riesgo de sufrir ECV, así como disminución en los niveles de marcadores de inflamación como TNF- α , IL-6, IL-8 y moléculas de adhesión en adultos con obesidad y síndrome metabólico.¹⁷

La suplementación con inulina u oligofruktosa contribuye a la protección contra el estrés oxidativo, previniendo las reacciones inflamatorias asociadas al estrés oxidativo. Se ha estudiado el ácido lactobiónico (LBA) y se han descrito sus propiedades prebióticas y antiinflamatorias; además, se ha demostrado que su administración se relaciona con disminución de la obesidad y un mejor control de los parámetros metabólicos.¹⁸

Otros ensayos clínicos en modelos animales han reportado que los probióticos ejercen efectos en la reducción del colesterol a través de la hidrolasa de sales biliares, también se ha estudiado la relación entre la microbiota intestinal, los probióticos y las alteraciones del metabolismo de los lípidos.¹⁹

Tanto los probióticos como los prebióticos poseen beneficios en la reducción del colesterol y del riesgo de enfermedades cardiovasculares y en pacientes con hipercolesterolemia.

En un estudio realizado en cerdos con hipercolesterolemia que consumieron un yogurt simbiótico que contenía *L. acidophilus* ATCC 4962, se reportó reducción del colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL.²⁰

PATOLOGÍAS PULMONARES

Existe evidencia para la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica con el uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG en pacientes críticos. En un ensayo clínico piloto se reportaron beneficios con la suplementación enteral de 2×10^9 UFC *L. rhamnosus* dos veces al día, así como reducción significativa de diarrea asociada con *Clostridium difficile* comparado con quienes recibieron placebo.²¹

Por otra parte, la suplementación con probióticos en pacientes con enfermedades pulmonares inflamatorias ha reportado disminución en el deterioro pulmonar y en las tasas de hospitalización.²²

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Respecto a la evidencia existente de prebióticos en las ECV, se reportan efectos indirectos en estas patologías. Los prebióticos reducen el riesgo de ECV debido a que disminuyen la inflamación y mejoran el perfil de lípidos.

En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes sanos que utilizaron 10 g/día de inulina durante 3 semanas, obtuvieron como resultado una disminución en triglicéridos en plasma, así como litogénesis hepática.²³

En otro ensayo clínico aleatorizado en pacientes sanos que consumieron una pasta enriquecida con inulina, se encontró incremento de los niveles de colesterol HDL, y disminución del colesterol total, triglicéridos y lipoproteína (a).²⁴

CONCLUSIONES

Es posible concluir que tanto los probióticos como los prebióticos ejercen una importante influencia en la salud humana, lo que los vuelve atractivos para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas o con la finalidad de prevenirlas.

FUENTES CONSULTADAS

1. Sikorski ZE (ed.). *Chemical and functional properties of food components*. 3a edición. CRC Press, 2007.
2. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC et al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(1):27-38.
3. Van Baarlen P, Troost P, van der Meer C et al. Human mucosal *in vivo* transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl1):4562-4569.
4. Kumar M, Nagpal R, Verma V et al. Probiotic metabolites as epigenetic targets in the prevention of colon cancer. *Nutr Rev*. 2013;71(1):23-34.
5. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
6. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):39-48.
7. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605-616.
8. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010;1(3):148-163.
9. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335-1340.
10. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):92.
11. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J et al. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673.

12. Hsu CN, Hou CY, Hsu WH, Tain YL. Cardiovascular diseases of developmental origins: preventive aspects of gut microbiota-targeted therapy. *Nutrients*. 2021;13(7):2290.
13. Cui X, Ye L, Li J et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):635.
14. Pasini E, Aquilani R, Testa C et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):220-227.
15. Haghikia A, Li XS, Liman TG et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine n-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(9):2225-2235.
16. Gómez-Guzmán M, Toral M, Romero M et al. Anti-hypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(11):2326-2336.
17. Olas B. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a promising strategy in prevention and treatment of cardiovascular diseases? *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9737.
18. Mukherjee R, Yun JW. Lactobionic acid reduces body weight gain in diet-induced obese rats by targeted inhibition of galectin-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;463(4):1311-1316.
19. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2944-2951.
20. Liong MT, Dunshea FR, Shah NP. Effects of a synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high- and low-fat diets. *Br J Nutr*. 2007;98(4):736-744.
21. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1058-1064.
22. Morimoto K, Takeshita T, Nanno M et al. Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers. *Prev Med*. 2005;40(5):589-594.
23. Letexier D, Diraison F, Beylot M. Addition of inulin to a moderately high-carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):559-564.
24. Russo F, Chimienti G, Riezzo G et al. Inulin-enriched pasta affects lipid profile and Lp(a) concentrations in Italian young healthy male volunteers. *Eur J Nutr*. 2008;47(8):453-459.