

Infecciones quirúrgicas y tiempos. Probióticos, prebióticos y simbióticos. Su utilidad en las infecciones quirúrgicas

Guillermo Sáez Tormo^{a,b}
Silvia Borrego Oliva^b
Alfredo Montoro Botella^b
Dolores Ocete Mochón^c
Concha Cerdá Mico^b

^aDto. De Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina

^bServicio de Análisis Clínicos y ^cServicio de Microbiología. CDB-HGUV. Universitat de Valencia

INTRODUCCIÓN

En el organismo humano son muchos y diversos los mecanismos que mantienen la homeostasis de los diferentes sistemas y tejidos. Se sabe que las células orgánicas de origen fetal no son las únicas que mantienen la vida ni la fisiología en un ser vivo. Este hecho es especialmente cierto en el tubo digestivo, donde el número de células microbianas que colonizan en condiciones normales sus paredes se estima que puede llegar a ser 10 veces superior al total de células de una persona adulta. El intestino humano, es de hecho, un ecosistema esencial para su fisiología, es decir, para la absorción eficiente de nutrientes y, como consecuencia, para el mantenimiento de la salud¹. Muchos de estos microorganismos nos protegen de enfermedades y trastornos digestivos e inmunológicos ya que, entre otras muchas funciones digestivas, neutralizan la acción patógena de bacterias intestinales y estimulan las defensas del organismo. El historiador romano Plinio, en el siglo 76 antes de la era cristiana, se adelantó en recomendar la administración de lácteos fermentados para tratar la gastroenteritis².

DEFINICIONES

Siguiendo un orden cronológico en la definición de conceptos, comenzamos con el término “**probiótico**” que derivado del griego significa “para la vida” (Figura 1). En la actualidad, la definición más precisa es la aportada por el comité conjunto de FAO/WHO según el cual los probióticos son “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas ejercen un efecto beneficioso para el hospedador” de lo que se deriva que este beneficio inducido puede ser tanto de tipo fisiológico como para la salud³.

Figura 1. LOS PROBIÓTICOS

- Término griego que significa “vida” y se define como preparaciones de microorganismos vivos moduladores de la microflora intestinal y ejercen efectos beneficiosos para la salud.

Ilias Mechnikov fue el primer científico que señaló la importancia de conocer las funciones saludables de los PROBIÓTICOS.

En 1908 recibió el Premio Nóbel de Medicina compartido con Paul Ehrlich por su contribución al conocimiento de la inmunología.

Descubrió el efecto beneficioso en términos de longevidad de la población que consumía yoghurt y aisló de éste el *LACTOBACILLUS BULGARICUS*, concluyendo que este microorganismo ayuda a la estabilización de la flora intestinal.

Debido a esta observación el consumo de yogurt en Europa se incrementó de forma sorprendente.

Rayes N, Seehofer D, Neuhaus P. Langenbecks Arch Surg (2009) 394:547-555.



Las primeras observaciones acerca de los efectos saludables de los probióticos se deben al investigador y premio Nobel Ellie Metchnikoff quien en 1908 se adelantó atribuyendo la longevidad de ciertas poblaciones balcánicas al consumo habitual de lácteos fermentados ricos en lactobacilos. En realidad, la utilización de productos de fermentación como componentes de la alimentación es muy antigua. Esta práctica se usó en Europa hasta la revolución industrial y se mantiene en diversas comunidades africanas donde resulta beneficiosa para la conservación de los alimentos. La ingesta de lácteos fermentados se inicia posteriormente a la de los vegetales que han seguido el mismo proceso. Pero la incorporación a la dieta de este tipo de alimentos no ha sido regular desde entonces. Más recientemente, en la década de los 80 se despertó de nuevo el interés por este tipo de alimentos.

Los “**prebióticos**” son, más bien un conjunto de productos orgánicos, no digeribles que afectan beneficiosamente al hospedador al inducir el crecimiento y/o actividad de un determinado grupo o número limitado de bacterias en el colon. Los más conocidos son los fructooligosacáridos, la inulina, oligosacáridos transgalactosilados y soja. Estos sustratos no son hidrolizados ni absorbidos a través de la mucosa del intestino delgado, aunque son utilizados como sustratos por poblaciones de bacterias indígenas del intestino grueso. Por lo tanto, su acción consiste en promover el desarrollo de poblaciones microbianas autóctonas preexistentes cuya actividad se considera beneficiosa. El crecimiento de un tipo determinado de flora como las bifidobacterias ocurre de forma selectiva en presencia de fructooligosacáridos o inulina. Este hecho es fundamental, ya que delimita a los prebióticos dentro del conjunto más amplio que constituye la fibra dietética, si bien, la frontera conceptual entre ambos resulta en ocasiones difícil de establecer.

El término “**simbiótico**” se refiere a aquellos productos que contienen probióticos y prebióticos. Se basa en la utilización de combinaciones de prebióticos que favorecen selectivamente el desarrollo del probiótico exógeno acompañante (Figura 2). Está demostrado experimentalmente que probiótico y prebiótico pueden actuar con mayor efectividad que cualquiera de los dos componentes por separado⁴.

Figura 2. Los PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

Los PREBIÓTICOS son sustancias no digeribles que brindan un efecto fisiológico beneficioso al huésped, estimulando selectivamente el crecimiento favorable o la actividad de un número limitado de bacterias autóctonas.

Los SIMBIÓTICOS son productos de composición mixta que contienen distintas combinaciones de probióticos y prebióticos

Guías prácticas de la OMGE: Probióticos y Prebióticos. Mayo 2008

CARACTERÍSTICAS DE LAS CEPAS PROBIÓTICAS

La caracterización de los microorganismos probióticos es esencial para su clasificación y el conocimiento de sus aplicaciones clínicas. Habitualmente para ello se utilizan técnicas fenotípicas y genotípicas. Las más empleadas son la hibridación DNA-DNA y la secuenciación del DNA que codifica para el rRNA 16S para la identificación a nivel de género y especie, y la electroforesis de campo pulsado para la caracterización de la cepa. Las propiedades probióticas dependen de la cepa, por lo que sólo cepas bien definidas deben utilizarse en este tipo de estudios.

Las cepas probióticas suelen ser de origen humano, condición que se basa en su inocuidad y su facilidad para colonizar el intestino de nuestra especie. No obstante, de hecho, se utilizan como probióticos cepas de otros orígenes. La ausencia de patogenicidad constituye un requisito evidente, y debe investigarse en sentido amplio, comprobándose así, la posible producción de toxinas, la actividad hemolítica y de infectividad en distintos modelos experimentales.

Otra de las características de estos microorganismos es su tolerancia a las condiciones ambientales del tracto gastrointestinal en cada uno de sus tramos o porciones, desde el pH ácido del estómago hasta el colon, tras haber superado la acción proteolítica de enzimas digestivas y emulsificantes de las sales biliares en el intestino delgado. Aunque se ingieren como elementos exógenos o alóctonos, se espera que colonicen el intestino de forma persistente lo que se consigue gracias a la capacidad que tienen para adherirse a los enterocitos. Estos son requisitos previos para ejercer su función de antibiosis. La producción de sustancias antimicrobianas se considera uno de los mecanismos clave en este sentido. La antibiosis contra microorganismos enteropatógenos se ejerce a través de mecanismos metabólicos generales que implican la síntesis de ácidos orgánicos, la producción de radicales libres oxidantes o bien la elaboración de antibióticos.

Los probióticos tienen la capacidad de actuar como fase intermedia y protectora entre la luz del tubo digestivo y los enterocitos impidiendo la llegada de agentes nocivos a estas células.

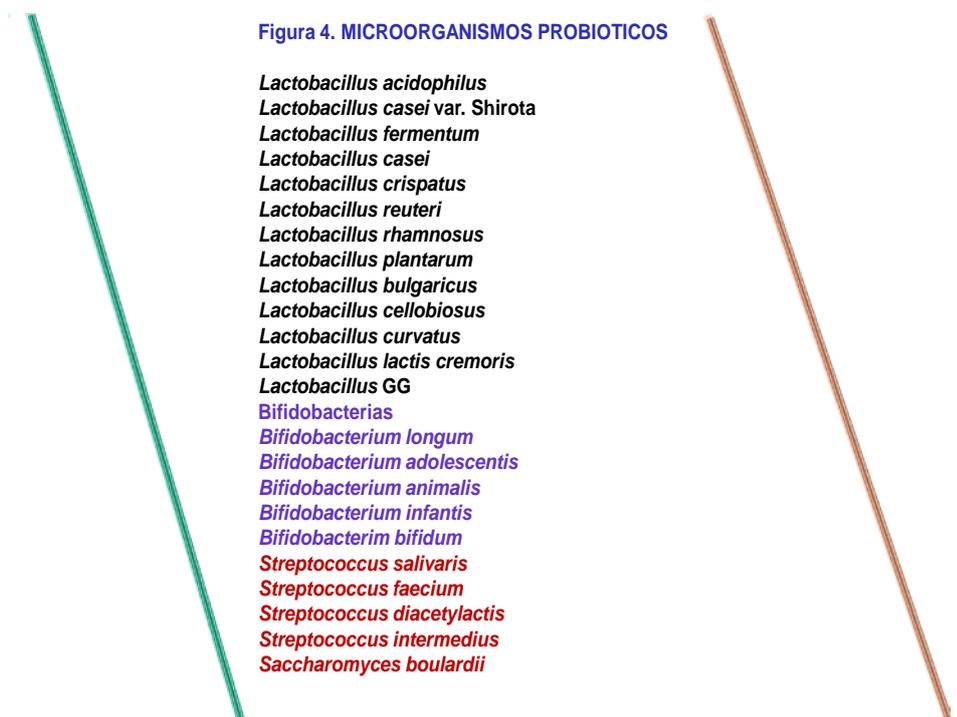
Muchos de los efectos biológicos se ejercen a través de su actividad inmunomoduladora y preventiva de infecciones intestinales o extraintestinales, la inhibición de tumores ya establecidos, sus efectos antiinflamatorios y antialérgicos.

Un aspecto importante a considerar es el papel de la colonización bacteriana. Como es sabido, la adhesión a la mucosa intestinal es la primera etapa de la infección por bacterias enteropatógenas y en este proceso es crítica la función de las adhesinas, consideradas como factores importantes de virulencia⁵. Pero también es cierto que, bacterias comensales como cepas de *Escherichia coli* y de especies de *Lactobacillus*, poseen adhesinas para la colonización de la mucosa digestiva. De hecho, las pruebas de selección de cepas candidatas para ser consideradas como probióticas se basan en ensayos de adherencia a las células del epitelio intestinal. No obstante, existe cierta controversia al respecto. Las adhesinas son proteínas que reconocen estructuras de la superficie de las células del hospedador, generalmente se trata de proteínas o lípidos complejos por glicosilación (glicoproteínas o glicolípidos). Menos frecuentes son las estructuras a base de secuencias de aminoácidos (interacción péptido-péptido). Sin embargo, la adhesividad no siempre implica colonización. Existen modelos de adhesina/receptor que tienen efecto colonizador, mientras que en otros éste no se da.

La instauración definitiva de la microbiota intestinal es el resultado de distintos factores y presiones selectivas procedentes de la idiosincrasia inmunológica y genética del hospedador así como de la competición entre microorganismos lo que condiciona la selección genómica especializada con conjuntos de genes funcionalmente distintos. Una vez establecidas estas suelen ser estables, si bien, algunos estudios longitudinales señalan variaciones en los recuentos de determinadas especies como *Bacteroides thetaiotaomicron* o *Clostridium perfringens*. Incluso después de las perturbaciones inducidas por los antibióticos las poblaciones originales retornan. Para algunos autores y expertos en este campo, la administración de prebióticos puede tener un impacto mayor sobre la microbiota que la de probióticos. Este es el caso de la inulina que incrementa el número de bifidobacterias indígenas.

A partir de la colonización estable, se inician interacciones entre la microbiota intestinal y el hospedador. Aquí, intervienen piezas fundamentales de cooperación como son la propia microbiota, la barrera epitelial y la inmunidad de la mucosa. Estos elementos deben interactuar entre sí y mantener un perfecto equilibrio para alcanzar el grado de madurez y funcionalidad adecuados. La microbiota intestinal se encarga de inducir cambios físico-químicos esenciales en el ambiente del tracto digestivo que incluyen, cambios de pH, potencial redox y producción de metabolitos como vitaminas y enzimas digestivas. Además, su presencia es responsable de los cambios anatómofuncionales del intestino como la disminución del volumen fecal por acción mucolítica, aumento de la tasa de renovación de enterocitos, diferenciación de las células de la mucosa y aceleración del tránsito intestinal. Otro efecto de gran valor preventivo es la resistencia a infecciones intestinales por mecanismos directos como la competencia por nutrientes o la producción de sustancia antibióticas, o bien, indirectos mediante la potenciación de la inmunidad de la mucosa (Figura 4).

Figura 4. MICROORGANISMOS PROBIOTICOS



Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus casei var. Shirota
Lactobacillus fermentum
Lactobacillus casei
Lactobacillus crispatus
Lactobacillus reuteri
Lactobacillus rhamnosus
Lactobacillus plantarum
Lactobacillus bulgaricus
Lactobacillus cellobiosus
Lactobacillus curvatus
Lactobacillus lactis cremoris
Lactobacillus GG
Bifidobacterias
Bifidobacterium longum
Bifidobacterium adolescentis
Bifidobacterium animalis
Bifidobacterium infantis
Bifidobacterim bifidum
Streptococcus salivaris
Streptococcus faecium
Streptococcus diacetyllactis
Streptococcus intermedius
Saccharomyces boulardii

Los efectos de la microbiota intestinal sobre la inmunidad mucosal están mediados por componentes y metabolitos microbianos. En este proceso interviene una gama muy variada de antígenos, bacterias inductoras de efectos específicos sobre las células intestinales y mecanismos de inmunidad tanto innata como específica. Los efectos bacterianos son mediados por componentes bioactivos denominados MAMPs (microbe-associated molecular patterns) que incluye tanto a los derivados de bacterias patógenas como no patógenas. Estas estructuras son reconocidas por receptores denominados PRRs (pattern recognition receptors) que son proteínas presentes en el plasma o en la superficie de distintas células, como pueden ser macrófagos, células dendríticas, mastocitos y enterocitos. De la interacción de la mucosa intestinal con los componentes de la microbiota da lugar a lo que se conoce como inflamación fisiológica. En este mecanismo intervienen factores pro y antiinflamatorios clásicos como TGF-alfa, TGF-beta, IL-6, IL-10 así como factores de transcripción de respuesta inmediata como NFkB. Este último factor es uno de los más importantes en la regulación del proceso inflamatorio. La unión de bacterias, productos bacterianos, citocinas o virus a receptores en la superficie del enterocito desencadena una serie de reacciones bioquímico-moleculares que se transfieren a través de las vías de señalización hasta el núcleo celular donde tiene lugar la activación o represión de genes específicos. El complejo proteico NFkB se encuentra normalmente en el citoplasma, inactivado por su inhibidor IkB. La liberación de esta subunidad permite que el factor transcripcional Nfkb activado, penetre el núcleo de la célula y se una a regiones reguladoras de ADN e induzca la expresión de aquellos genes implicados en procesos inflamatorios, inmunitarios y antiapoptóticos. Este mismo proceso, pero más exacerbado, ocurre tras la infección por microorganismos enteropatógenos lo que da lugar a la conocida inflamación patológica⁶. Posiblemente, la atenuación de la vía pro inflamatoria de NFkB sea un mecanismo de comensalismo⁷.

LA BIODIVERSIDAD DE LOS PROBIÓTICOS

La familia de los probióticos comprende un amplio número de microorganismos muy distintos que incluyen tanto a procariotas como eucariotas todos ellos con actividad prebiótica (Figura 3).

Figura 3. Mecanismos de acción de Probióticos y Prebióticos.

PROBÍOTICOS:

Efectos inmunológicos:

Activación de macrófagos locales, presentación de antígenos a linfocitos B y producción de inmunoglobulinas IgA.

Modulación de la producción de citoquinas

Inducción de la disminución de la respuesta a los antígenos alimenticios.

Otros efectos:

Digestión de alimentos y competencia con los microorganismos patógenos.

Modificación del pH local para crear un ambiente local desfavorable para la flora patógena.

Aumento de la producción de mucina por las células epiteliales y mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal.

Competencia adhesiva con bacterias patógenas.

PREBIÓTICOS:

Efectos metabólicos y fisiológicos: Producción de ácidos grasos de cadena corta, absorción de iones Calcio, Hierro y Magnesio.

Aumento de la inmunidad del huésped (producción de IgA, y citoquinas)

Ahora bien, dentro de una misma especie, una cepa puede ser probiótica mientras que otra puede carecer de esta actividad. *Lactobacillus reuteri* es la única especie de *Lactobacillus* con actividad prebiótica completa.

Los probióticos eucariotas comprenden cepas de levaduras, siendo *Saccharomyces boulardii* la especie más referenciada en este sentido. En la actualidad se acepta que éstas cepas constituyen un subgrupo dentro de la especie *Saccharomyces cerevisiae*.

Las bacterias pertenecientes al grupo del ácido láctico, o género *Lactobacillus* representa la familia más numerosa de los probióticos procariotas. Como su nombre indica son microorganismos que tienen en común la producción de cantidades importantes de ácido láctico en su metabolismo fermentativo. Los lactobacilos son bacilos gram/positivos no esporulados, que como miembros del Phylum *Firmicutes*, tienen un contenido en G + C inferior al 50%. Son microaerófilos (aerotolerantes) o anaerobios y su metabolismo es exclusivamente fermentativo. Se han registrado un total de 136 nombres de especies *Lactobacillus*⁸. En el año 2006 se llegaron a secuenciar 343 genomas procariotas de los cuales cinco pertenecen a lactobacilos; *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. plantarum*, *L. sakei* y *L. salivarius*. De estos, el genoma más extenso pertenece al *L. plantarum* con 3.35Mb.

Los probióticos procariotas bifidobacterias constituyen otro grupo importante de la microbiota fecal. Tissier los identificó en 1900 en las heces de niños sanos denominándolos *Bacillus bifidus*. Las bifidobacterias forman parte de las bacterias anaerobias que se instalan en primer lugar en el intestino de los recién nacidos. En su colonización intervienen los oligosacáridos presentes en la leche materna. Se trata de bacilos gram/positivos con alto contenido en G+C. Su morfología es peculiar presentando ramificaciones en sus extremos. Son anaerobios, no esporulados e inmóviles, que habitan en el tracto intestinal de animales y en aguas residuales⁹.

Otras especies procariotas en las que se han estudiado cepas con actividad prebiótica comprenden al bacilo anaerobio gram/positivo *Propionibacterium freudenreichii* que se utiliza como bacteria prebiótica, generalmente en combinación con otros microorganismos. La subespecie Sherman (*Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii*) favorece el desarrollo de la población intestinal de bifidobacterias, posiblemente a través de la síntesis de ácidos de cadena corta, razón por la cual se le considera una especie prebiótica¹⁰. Existen otros ejemplos como las preparaciones de esporas de *Bacillus subtilis* y otras especies del mismo género que se han descrito como probióticos.

Mención especial se le dedica a la cepa de *Escherichia coli* aislada con el método de Alfred Nisle en 1917 a partir de heces de un soldado que presentaba resistencia a la diarrea durante un brote de shigelosis. El análisis genómico de esta cepa ha demostrado la ausencia de factores de virulencia definidos, como alfa-hemolisina, adhesinas tipo de fimbrias P y otras, junto con la presencia de factores de adaptación al ecosistema intestinal como son, las microcinas, los sistemas de incorporación de hierro, adhesinas y proteasas que contribuyen a su capacidad prebiótica¹¹.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y APLICACIONES CLÍNICAS

Los probióticos actúan aumentando el número de bacterias intestinales anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de aquellas potencialmente patógenas. Los prebióticos estimulan el sistema inmunitario de la mucosa y actuando como antagonistas de los microorganismos patógenos. Estos efectos se han relacionado con la disminución de la gravedad e incidencia de diarreas. Se ha señalado que el uso de probióticos puede ser efectivo en la prevención del cáncer a juzgar por experimentos realizados con animales de laboratorio sin que dicha evidencia pueda extrapolarse a la especie humana. Los estudios en este sentido son escasos y poco concluyentes por el momento. El estudio SYNCAN evaluó el efecto de la oligofructosa más dos cepas probióticas en pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de colon. Se concluyó que una preparación simbiótica puede disminuir la expresión de biomarcadores para el cáncer colorrectal.

Por lo que respecta a la enfermedad cardiovascular el uso de probióticos/prebióticos con fines preventivos no ha arrojado resultados satisfactorios. Incluso en la enfermedad intestinal, la utilidad de los probióticos como agentes terapéuticos requiere una mayor investigación, si bien, es en este aspecto donde los resultados han sido más satisfactorios.

Se ha comprobado que varias cepas probióticas (*L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. casei* y *Saccharomyces cerevisiae*) sirven para reducir la severidad y duración de la diarrea infecciosa aguda en niños. La evidencia que surge de los estudios en la gastroenteritis viral es más convincente que la evidencia en las infecciones bacterianas o parasitarias. Los probióticos se han visto eficaces también en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos. En la erradicación del *Helicobacter pylori* el suplemento con probióticos es útil como terapia coadyuvante de la enfermedad.

En la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), las investigaciones indican que algunos probióticos específicos tienen efectos beneficiosos. En la pouchitis de actividad leve se puede recomendar la administración de probióticos así como terapia de mantenimiento en los pacientes en fase de remisión. La cepa de *E. coli* de Nissle puede ser equivalente a mesalazina en mantener la remisión de la colitis ulcerosa sin que esta propiedad puede extenderse a otros probióticos.

Por el contrario en la enfermedad de Crohn una revisión sistemática de Cochrane demuestra resultados poco satisfactorios acerca del papel de los probióticos. Sin embargo, en el síndrome de intestino irritable (SII), se observa una reducción de la distensión abdominal y de la flatulencia tras la administración de probióticos. Algunas cepas consiguen mejorar los síntomas cólicos en la primera semana de tratamiento, como se desprende de un ensayo realizado con 90 lactantes alimentados a pecho con cólicos intestinales. En la enterocolitis necrotizante los estudios clínicos realizados demuestran que la suplementación con probióticos reduce el riesgo de padecer la enfermedad en recién nacidos prematuros de menos de 33 semanas de gestación¹². Las aplicaciones clínicas de estos compuestos se muestran en la Figura 5.

Figura 5. Algunas bacterias probióticas y sus efectos beneficiosos.

<i>Lactobacillus acidophilus</i> LC1:	Mejora el sistema inmune, se adhiere a las células intestinales, equilibra la flora intestinal.
<i>L. acidophilus</i> NCF01748 :	Reduce enzimas fecales, previene la diarrea generada por radioterapia, tratamiento contra el estreñimiento.
<i>L. rhamnosus</i> GG:	Previene la diarrea ligada al uso de antibióticos, tratamiento y prevención de la diarrea de Rotavirus, tratamiento de diarrea generada por <i>Clostridium difficile</i> , alivia el Colon Irritable y enfermedad de Crohn, Antagonista de bacterias carcinogénicas.
<i>L. casei</i> cepa Shirota:	Previene alteraciones intestinales, equilibra bacterias intestinales, reduce las enzimas fecales, inhibe cáncer vesicular superficial.
<i>L. gasseri</i> :	Reduce las enzimas fecales.
<i>Bifidobacterium bifidum</i> :	Tratamiento de la diarrea por Rotavirus, equilibra la microflora intestinal, tratamiento de diarrea viral.
<i>Saccaromyces boulardii</i> :	Previene la diarrea del viajero, tratamiento y prevención de la diarrea <i>Clostridium difficile</i> .

LA UTILIZACIÓN DE LOS PROBIÓTICOS EN LA NUTRICIÓN PERIOPERATORIA

La intervención quirúrgica, y especialmente la del aparato digestivo, lleva consigo un riesgo relativamente alto de complicaciones, derivadas de trastornos metabólicos y nutricionales. Por ejemplo, algunos enfermos oncológicos llegan al acto quirúrgico con estados de desnutrición importante. Esta situación puede empeorar aún más en el post-operatorio por diversas complicaciones como puede ser un íleo paralítico, el aumento del gasto energético, estrés quirúrgico y estrés oxidativo. El estado de desnutrición puede condicionar un agotamiento tisular progresivo conducente al fallo multiorgánico. Un trastorno metabólico de estas características alcanza también y llega a distorsionar la función inmunológica del paciente que así queda expuesto a un mayor riesgo de padecer complicaciones infecciosas de la herida o sepsis de origen intra-abdominal. Se sabe que la ausencia de nutrición superior a 10 días, en la recuperación postoperatoria, se relaciona con una tasa superior de complicaciones y mortalidad mayores que aquellos que sí tienen tratamiento nutricional. En el área quirúrgica del tubo digestivo es donde más se ha investigado el efecto del soporte nutricional sobre diferentes variables clínicas, metabólicas e inmunológicas. Los estudios han llegado a extenderse y profundizar hasta el nivel molecular con la identificación de distintos factores genéticos y rutas de señalización que nos ayudan a entender con mayor detalle las características metabólicas y nutricionales del paciente quirúrgico.

La resistencia a la insulina postoperatoria guarda relación con la magnitud de la intervención quirúrgica. Se ha demostrado que el aporte de hidratos de carbono en el preoperatorio de cirugía colorectal puede atenuar la respuesta metabólica postoperatoria precoz mediante la mejora del control glucémico, la reducción de la resistencia a la insulina y la recuperación del paciente. De hecho esta mejoría se atribuye a un aumento del factor IGF-1, que se libera con la sobrecarga preoperatorio de hidratos de carbono. Este factor se sabe que mejora la masa muscular, aumenta la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno, lo que contribuye a disminuir el catabolismo lipídico y proteico.

Pero existen otros componentes igualmente eficaces en la recuperación postoperatoria y prevención de complicaciones quirúrgicas. La administración de bacterias probióticas es en la actualidad un área de actuación emergente en el ámbito de la nutrición preoperatorio. Se trata de conseguir un efecto beneficioso en la recuperación postoperatoria. Se han realizado diversos estudios clínicos para analizar la eficacia del aporte postoperatorio con fibra y probióticos frente a la nutrición parenteral en enfermos sometidos a cirugía mayor abdominal. Se concluyó que la incidencia de infecciones postoperatorias, como la neumonía, es significativamente más baja en los grupos aleatorizados a *Lactobacillus plantarum* vivos o atenuados. Estas observaciones contrastan con otras en las que no se obtienen resultados significativos en cuanto a la translocación bacteriana, la colonización gástrica en enterobacterias o las complicaciones infecciosas¹³. Es bien sabido que la alteración de la barrera intestinal en humanos puede resultar en un cuadro inflamatorio y complicaciones de diversa naturaleza. En estas condiciones, tiene lugar la translocación bacteriana desde la luz de tubo digestivo, a través de la mucosa intestinal, hasta alcanzar los nódulos linfáticos locales. Tanto la translocación bacteriana como la colonización gástrica son las causas principales de la sepsis postquirúrgica. El avance en el conocimiento de la flora bacteriana saprófita y sus efectos inmunomoduladores, ha dado pie a su utilización como mecanismo preventivo de las infecciones postoperatorias que afectan al aparato digestivo. En la actualidad, el número de ensayos clínicos e investigaciones realizadas en este campo es muy numeroso y las aportaciones de los distintos grupos de trabajo nos permiten conocer mejor la estrategia adecuada y efectiva. Hoy se conocen mejor las pautas de administración correcta, tanto en lo que se refiere a las cepas seleccionadas, las dosis y los tiempos de aplicación. Por ejemplo, CE McNaught et al. comprobaron que la utilización de *Lactobacillus plantarum* 299V como única cepa en un grupo de 129 pacientes quirúrgicos no influyó sobre la translocación bacteriana ni modificó de forma significativa la incidencia de sepsis postoperatoria¹⁴. Un año más tarde, los autores diseñan otro estudio para comprobar el efecto de una terapia simbiótica durante 2 semanas antes de la intervención. En este caso los pacientes presentaron efectos secundarios del tipo de diarreas, o cambios en la función del tubo digestivo¹⁵. Recientemente, se encontraron resultados positivos sobre la respuesta del paciente crítico politraumatizado en la UCI mediante fórmulas simbióticas determinadas (Symbiotic 2000Forte) disminuyendo la incidencia de infecciones y de cuadros sépticos¹⁶. En concreto, en la cirugía

colorectal los resultados son variados y no todos coinciden en un efecto positivo de los simbióticos preoperatorios sobre la respuesta proinflamatoria postquirúrgica¹⁷.

Hace tan solo un año, el número de ensayos clínicos randomizados sobre la utilización de simbióticos en pacientes quirúrgicos, no superaba los quince. Las conclusiones sobre estos estudios controlados apuntan hacia una prevención efectiva de infección bacteriana postquirúrgica por parte de algunos simbióticos. El efecto de este coadyuvante terapéutico depende de varios factores. Uno de los más importantes es el tipo de preparación y concentración de prebióticos. Algunas cepas son más efectivas que otras e incluso algunas pueden llegar a ser nocivas para la salud. Por otra parte, el tiempo de tratamiento deber estar perfectamente controlado y suficiente para ejercer un efecto positivo y no sobrepasar los límites de inocuidad. Esta afirmación no debe generalizarse ya que tanto la fórmula como el ajuste de las dosis dependerá de cada caso en particular. Los pacientes con alto riesgo de infecciones, por ejemplo, aquellos sometidos a intervenciones del hepato-pancreáticas, politraumáticas etc., se benefician mejor del tratamiento simbiótico que otras practicas quirúrgicas. Aunque los casos de efectos adversos descritos han sido puntuales, la preparación quirúrgica utilizando simbióticos, debería ser investigada antes de su aplicación en pacientes críticos¹⁸.

Como ya se ha comentado, la utilización de probióticos, prebióticos y de simbióticos representa un área de investigación emergente que propone una alternativa prometedor y segura de aplicación en diferentes escenarios patológicos. Para su definitiva aplicación serán necesarios trabajos de investigación de ámbito multicéntricos, adecuadamente diseñados y randomizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saier MH, Manssur JNM. Probiotics and prebiotics in human health. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol* 2005; 10: 22-25
2. Oliveira Fuster G, González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr. Hosp.* 2007;22: 26-34
3. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002 Internet: http://www.who.int/foodsafety/fs_mangement/en/probiotic_guidelines.pdf.)
4. Schrezenmaier J, De Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics-approaching a definition. *Ann N Y Acad. Sci.* 2001; 73: 361-364.
5. Carmen Bujalance Martínez-Cañavate. Tesis Doctoral. Universidad de Granada 2006/ Brumell y Finlay 2000.
6. Dotan I y Mayer L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin. Gastroenterol* 2002; 18: 421-427.
7. Neish AS. Bacterial inhibition of eukariotic pro-inflammatory pathways. *Immunol Res.* 2004; 29: 175-186.
8. Tinda BJ, Kämpfer P, Euzéby JP, Oren A. Valid publication of names of prokaryotes according to the rules of nomenclatura; past history and current practice. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol* 2006; 56: 2715-2720.
9. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis; a randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90: 892-897
10. Ushida M, y Mogami O. Milk Whey culture with *Propionibacterium freudenreichii* ET-3 is effective on the colitis induced by 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid in rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2005; 99: 329-334..
11. Grozdanov L, Rasch C, Schulze J, Sonnenborn U, Gottschal KG, Hacker J, Dobrindt U. Análisis of the genome structure of the non pathogenic probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Microb Drug Resist* 2004; 18: 5432-5441.
12. Francisco Guarner et al. Probióticos y prebióticos. Guías prácticas de la OMGE. 2008; 1-22.
13. De Luis DA, Aller R, Izaola O. Nutrición artificial peri operatoria, *An. Med. Intern.* 2008; 25: 297-300.
14. McNaught CE, Woodcock NP, McFie J et al. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients *Gut* 2002; 51:827-831.
15. Anderson ADG, McNought CE, Jain PK, McFie. Randomised clinical trial of synbiotic

therapy in elective surgical patients. *Gut* 2004; 53: 241-245.

16. Kotzampassi K, Geamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P, Eleftheriadis E. Benefits of a synbiotic formula (synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients : Early results of a Randomized controlled Trial. *World J. Surg.* 2006; 30: 1848-1855.

17. Horvat M, Krebs J, Potrc S, Ivanecz A, Kompan L. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. *Wien Klin. Wochenschr* 2010; 122: 26-30.

18. Rayes N, Seehofer D, Neuhaus P. Prebiotics, probiotics, symbiotics in surgery-are they only trendy, truly effective or even dangerous? *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 547-555.