

[ r e v i s i ó n ]

## Alimentos funcionales: dianas terapéuticas actuales

V. Bellido<sup>1</sup>, D. Bellido<sup>2</sup>, D. A. de Luis<sup>3</sup>, J. M. García Almeida<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Central de Asturias

<sup>2</sup> Endocrinología y Nutrición. Área Sanitaria de Ferrol

<sup>3</sup> Instituto de Endocrinología y Nutrición. Universidad de Valladolid

<sup>4</sup> Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga

### Palabras clave

alimentos funcionales,  
microbiota intestinal,  
prebióticos,  
probióticos

### >>RESUMEN

La alimentación desempeña un papel fundamental en todas las etapas de la vida. Su relación con la salud es un concepto ya conocido desde hace siglos, pero ha sido en los últimos años cuando ha despertado un interés creciente en los profesionales de la salud, la industria alimentaria y los consumidores. Se ha pasado del concepto de una nutrición encaminada a cubrir las necesidades de nutrientes, a una nutrición encaminada a la prevención y el tratamiento de

las enfermedades, y es en este contexto donde nace el concepto de Alimentos Funcionales. Existen multitud de componentes que confieren funcionalidad a los alimentos, muchos de ellos presentes en la naturaleza y formando parte de nuestra dieta cotidiana. Numerosos estudios dirigen sus esfuerzos a identificar estos componentes de manera aislada, y evaluar sus beneficios para la salud.

En este artículo se revisa el concepto de distintos tipos de alimentos funcionales, su aplicación en la práctica clínica y la evidencia que existe al respecto.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 140-151

### Key words

functional foods,  
intestinal microbiota,  
prebiotics, probiotics

### >>ABSTRACT

Feeding represents a key role in all life stages. Its relationship with health is a known concept from centuries ago, although it has not been until recent years that it has raised an interest among health care professionals, the food industry, and consumers. The concept has evolved from nutrition focused on covering the nutrient demands to nutrition focused on prevention and treatment of dise-

ases, thus emerging the concept of functional foods. There are many compounds conferring functionality to foods, many of which are present in Nature and are part of our daily diet. A number of studies are focused on identifying and isolating these compounds as well as assessing their health benefits.

This article reviews the concept of several functional food types, their applicability in clinical practice, and the existing evidence.

*Nutr Clin Med* 2012; V (3): 140-151

*Correspondencia*

E mail: [virginiabellido@gmail.com](mailto:virginiabellido@gmail.com)

## >>INTRODUCCIÓN

La relación entre la alimentación y la salud no es un concepto nuevo. Ya en el siglo IV a.C. Hipócrates, padre de la medicina, afirmaba: «Que tus alimentos sean tu medicina». Este enunciado ha estado presente a lo largo de la historia, y en las últimas décadas, casi 2400 años después, vuelve a cobrar importancia. Hemos pasado del concepto de una alimentación adecuada (aquella encaminada a cubrir diariamente los requerimientos de energía y nutrientes para satisfacer las necesidades) a una nutrición óptima, cuyo objetivo es la prevención y el tratamiento de enfermedades. Y es en el seno de esta nutrición óptima donde surge el concepto de Alimentos Funcionales (AF)<sup>1</sup>.

A mediados de la década de los 80 comienza a usarse el término Functional Food (alimentos funcionales). Surge en Japón como un intento de mejorar la salud de su población, mermada tras los efectos de la II Guerra Mundial, y controlar los gastos de la atención sanitaria. Rápidamente se ha extendido por todo el mundo, convirtiéndose en la principal fuente de negocio para grandes industrias de la alimentación. En EE.UU., Europa y Asia, un gran número de laboratorios y universidades llevan a cabo multitud de estudios con el fin de profundizar en el conocimiento científico de sus propiedades para la salud<sup>2</sup>.

El término de Alimento Funcional se ha utilizado de forma muy amplia en los últimos años, pero no existe aún una definición universalmente aceptada. Una de las más extendidas es la emitida en el documento de consenso *Functional Food Science in Europe* (FUFOSE) del *International Life Science Institute* (ILS), que dice que «un alimento puede ser considerado funcional si se ha demostrado de manera satisfactoria que posee un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas del organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, siendo esto relevante para la mejoría de la salud y el bienestar y/o la reducción del riesgo de enfermar»<sup>3</sup>. Ejercen sus funciones a múltiples niveles, algunas de las cuales están reflejadas en la tabla I. Para que un alimento sea considerado un AF debe formar parte del patrón normal de alimentación, es decir, debe ejercer sus efectos beneficiosos siendo consumido como tal alimento, dentro de una dieta convencional, y en las canti-

**TABLA I. PRINCIPALES FUNCIONES DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES**

- **Crecimiento y desarrollo**
  - Desarrollo fetal
  - Crecimiento y desarrollo en los primeros años de vida
- **Tracto gastrointestinal**
  - Incremento de la biodisponibilidad de nutrientes
  - Equilibrio de la microbiota intestinal
  - Desarrollo y mantenimiento del sistema inmune
  - Mejora del tránsito/motilidad
  - Trofismo intestinal
- **Metabolismo**
  - Mantenimiento del peso
  - Disminución de la resistencia a la insulina
  - Manejo de la dislipemia
- **Esfera psicológica**
  - Regulación del apetito/sensación de saciedad
  - Rendimiento cognitivo
  - Humor y manejo del estrés
- **Defensa contra el estrés oxidativo**

dades en las que normalmente es consumido, excluyendo de este grupo los denominados nutracéuticos<sup>4</sup>.

La lista de AF presentes en nuestro día a día (supermercados, televisión, anuncios...) es enorme. Abarca desde alimentos naturales hasta aquellos procesados industrialmente, y es sobre estos últimos sobre los que recae la atención de los consumidores. Según el ILS, un alimento funcional puede ser: 1) Un alimento natural; 2) Un alimento al que se le ha agregado o eliminado un componente por alguna tecnología o biotecnología (por ejemplo: leche sin lactosa, galletas sin gluten, leche enriquecida en calcio, cereales enriquecidos en ácido fólico...); 3) Un alimento en el que se ha modificado la naturaleza de uno o más de sus componentes (por ejemplo: huevos con ácidos grasos omega 3...); 4) Un alimento en el cual la biodisponibilidad de uno o más de sus componentes ha sido modificada (por ejemplo: esteroides vegetales...); 5) O bien cualquier combinación de las anteriores<sup>3</sup>. En la tabla II pueden verse algunos ejemplos de AF, cuyo uso se ha extendido en los últimos años.

Los componentes alimentarios que confieren funcionalidad a los alimentos funcionales pueden dividirse en cinco categorías: prebióticos,

**TABLA II. ALGUNOS EJEMPLOS DE ALIMENTOS FUNCIONALES**

Alimento funcional	Componente funcional	Efectos sobre la salud
Leches enriquecidas	Con ácidos grasos omega-3	Contribuyen a reducir el riesgo cardiovascular
	Con vitamina D	Favorecen la absorción de calcio
Yogures enriquecidos	Con calcio	Ayudan a prevenir la osteoporosis
	Con probióticos	Favorecen el funcionamiento y trofismo del sistema gastrointestinal
Margarinas enriquecidas	Con fitosteroles	Ayudan a disminuir los niveles de colesterol LDL
Cereales fortificados	Con fibra	Mejoran el trofismo intestinal

probióticos, sinbióticos, nutrientes y no nutrientes (compuestos bioactivos).

## >>MICROBIOTA INTESTINAL

Para entender bien alguno de estos grupos y sus efectos beneficiosos sobre la salud, es importante introducir el concepto de microbiota intestinal. El término microbiota intestinal hace referencia al ecosistema microbiano que coloniza el tracto gastrointestinal, que incluye más de  $10^{14}$  microorganismos de más de 500 especies distintas. El número y la diversidad de especies aumentan a lo largo del tubo digestivo, de forma que es en el colon donde se encuentra el mayor número de bacterias. Cuando se encuentran en un correcto equilibrio (simbiosis), desempeñan tres funciones fundamentales para el ser humano: 1) funciones de nutrición y metabolismo, que se traducen en la absorción de nutrientes, 2) funciones de protección, evitando el crecimiento de bacterias con potencial patógeno y 3) funciones tróficas, favoreciendo la diferenciación y proliferación del epitelio intestinal y el desarrollo y modulación del sistema inmune<sup>5</sup>. Cada vez existe mayor evidencia de que alteraciones en la función o composición de la micro-

biota intestinal están implicadas en la etiopatogenia de múltiples enfermedades<sup>6</sup>.

## >>PROBIÓTICOS

La palabra probiótico procede del griego («pro» y «bios») y significa literalmente «a favor de la vida». El concepto ya fue introducido a principios del siglo XX por E. Metchnikoff, padre de la inmunología, al relacionar la ingesta de yogur enriquecido con bacterias con un aumento de la longevidad<sup>7</sup>. El término «probiótico» fue introducido por primera vez en 1965, por Lilly y Stillwell, para denominar a sustancias de origen microbiológico secretadas por un microorganismo que estimulan el crecimiento de otros microorganismos<sup>8</sup>.

No existe una definición única para los probióticos. La más usada es la de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicada en el 2002, que define los probióticos como «Microorganismos vivos que ingeridos en cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso para la salud del consumidor»<sup>9</sup>.

Para clasificar los microorganismos se emplea una nomenclatura que incluye género, especie y una designación alfanumérica (por ejemplo: *Lactobacillus casei* DN-114-001). Los más comunes provienen de dos grupos, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pero también se utilizan algunas levaduras como el *Saccharomyces cerevisiae* y otros géneros como algunos *Streptococcus*, *Bacillus*... Entre algunos de los más utilizados se encuentran: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*...

Para que un probiótico sea eficaz debe cumplir una serie de requisitos básicos: 1) No ser patógenos ni tóxicos; 2) Estar libres de efectos adversos; 3) Ser resistentes a la destrucción (por procedimientos tecnológicos y por las secreciones gástricas y la bilis); 4) Permanecer estables durante la vida útil del producto; 5) Contener un número adecuado de células viables que permita producir los efectos beneficiosos que se le atribuyen; 6) Tener capacidad para adherirse al epitelio intestinal y colonizar el tracto gastrointestinal; 7) Ser compatibles con el formato del pro-

ducto para mantener las propiedades sensoriales; 8) Ser etiquetados en una forma veraz y con claridad para el consumidor; 9) Haber demostrado ser eficaces en estudios controlados en humanos<sup>10</sup>.

Las formas de presentación más comunes son los productos lácteos y los productos fortificados con probióticos, pero también se pueden encontrar en forma de cápsulas o comprimidos que contengan bacterias en forma liofilizada. En cuanto a la dosis, varía enormemente dependiendo de la cepa y el producto y ha de estar basada en estudios realizados en humanos en los que se haya demostrado un beneficio para la salud. En general se acepta que para producir un efecto beneficioso debe alcanzarse una concentración de probióticos viables de más de 10<sup>6</sup> unidades formadoras de colonias (UFC) por ml en el intestino delgado y más de 10<sup>8</sup> en el colon, pero no es posible establecer una dosis general para todos los probióticos<sup>11</sup>. Las propiedades de un probiótico son dependientes de la cepa y no se pueden extrapolar a todos los de su misma especie, sino que deben haber demostrado su eficacia de forma individualizada.

El mecanismo de acción de los probióticos es complejo. Por una parte estimulan los mecanismos inmunitarios, induciendo la producción de

citoquinas protectoras, como la IL-10 e inhibiendo citoquinas proinflamatorias como el TNF. Por otra parte, interactúan con la microflora intestinal y mejoran la función de la barrera intestinal. Y antagonizan los patógenos potenciales creando un ambiente desfavorable para ellos (mediante alteración del pH...), compiten por su adherencia al epitelio intestinal impidiendo su unión e invasión y modifican las toxinas que producen.

En los últimos años se han realizado multitud de estudios para intentar evaluar la eficacia de los probióticos en diferentes entidades clínicas, algunos de ellos con resultados prometedores. Sin embargo, el principal problema que surge a la hora de interpretar los resultados e intentar extraer conclusiones es la enorme heterogeneidad existente entre los estudios, no sólo en cuanto a metodología y objetivos, sino también en cuanto a las cepas de probióticos empleadas (cepas únicas o combinaciones), dosis, duración del tratamiento... Además, hay que tener en cuenta que la evidencia extraída de dichos estudios es exclusiva para la cepa y la dosis que en ellos se emplea, y por tanto, no extrapolable a toda la especie.

A continuación se resumen sus principales aplicaciones clínicas y la evidencia actual (tablas III y IV).

**TABLA III. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE PROBIÓTICOS SEGÚN EL GRADO DE EVIDENCIA**

Grado de evidencia	Entidad clínica	Probiótico
A	• Tratamiento de la diarrea infecciosa no enteroinvasiva	<i>L. casei</i> GG, <i>L. reuteri</i>
	• Prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos	<i>L. casei</i> GG, <i>S. boulardii</i>
	• Prevención y mantenimiento de la remisión de pouchitis	VSL#3
B	• Tratamiento y prevención de la diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>	<i>S. boulardii</i>
	• Síndrome del intestino irritable	<i>B. infantis</i> , <i>L. plantarum</i>
	• Prevención de enterocolitis necrotizante	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>S. termophilus</i> , <i>B. bifidum</i>
	• Prevención de dermatitis atópica	
C	• Colitis ulcerosa	<i>E. Coli Nissle</i> , VSL#3
	• Enfermedad de Crohn	<i>S. boulardii</i> , <i>L. casei</i> GG

L: *Lactobacillus*; B: *bifidobacterium*; S: *Sacharomyces*.

**TABLA IV. NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA**

Nivel	Tipo de evidencia científica
Ia	La EC procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La EC procede de al menos un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La EC procede de al menos un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La EC procede de al menos un estudio casi experimental bien diseñado
III	La EC procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La EC procede de documentos de comités de expertos y experiencias clínicas de autoridades de prestigio

EC: Evidencia Científica.

**TABLA V. GRADOS DE LAS RECOMENDACIONES**

Grado	Recomendación
A (Niveles de EC Ia, Ib)	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica.
B (Niveles de EC IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación.
C (Niveles de EC IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad.

### Enfermedades diarreicas

- **Diarrea infecciosa:** diversos estudios han evaluado la eficacia y seguridad de distintas cepas probióticas para el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, principalmente de etiología viral (rotavirus). Sus resultados se resumen en varios metaanálisis publicados en la literatura.

En el primero se evaluaron diez ensayos clínicos aleatorizados y controlados de probióticos frente a placebo en niños de 1 a 48 meses<sup>12</sup>. El segundo metaanálisis incluyó un total de 9 estudios evaluando la eficacia de varias cepas de *Lactobacillus* en niños<sup>13</sup>. El tercero de ellos incluyó 18 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con distintas cepas de probióticos<sup>14</sup>. El cuarto metaanálisis y el de mayor tamaño incluyó un total de 23 estudios en niños y adultos en los que se evaluaron distintas cepas de *Lactobacillus* y en dos de ellos la levadura *Saccharomyces boulardii*<sup>15</sup>.

Los estudios incluidos en los metaanálisis fueron heterogéneos en cuanto a metodología, cepas de probióticos empleadas, modo y momento de administración, y duración de la diarrea. No obstante, a pesar de estas limitaciones, la revisión de estos estudios muestra la eficacia de determinados probióticos para la disminución de la duración de la diarrea aguda infecciosa de etiología viral en niños, con una disminución media de la diarrea de 17 a 30 horas. El mecanismo de acción es dependiente de la cepa y de la dosis. Entre los microorganismos que han demostrado ser eficaces se encuentran: *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 y el *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*). Los estudios sugieren que la mínima dosis eficaz en niños es 10 billones de UFC, administradas en las primeras 48 horas.

- **Diarrea asociada al uso de antibióticos:** la diarrea asociada al uso de antibióticos aparece en aproximadamente un 20% de los individuos que consumen estos fármacos. Se cree que es debida a la alteración de la microbiota intestinal por la acción del fármaco, de forma que se favorece la proliferación de patógenos y se reduce la capacidad de fermentación del colon. Múltiples estudios han sido diseñados para evaluar la eficacia de distintas cepas de probióticos en el tratamiento y la prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos. Hay varios metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas al respecto.

En un metaanálisis se evaluaron 31 ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados en 3164 sujetos para evaluar la capacidad de los probióticos en la curación de la diarrea asociada al uso de antibióticos y a la infección por *Clostridium difficile*. De la agrupación de 25 de los ensayos clínicos se dedujo que los probióticos reducían significativamente el riesgo relativo de dia-

rra asociada al uso de antibióticos (RR 0.43; IC 95% 0.31-0.58;  $p < 0,001$ ), destacando el uso de tres tipos de probióticos: *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* y mezclas de probióticos en las que como elemento común aparece el *Lactobacillus acidophilus*<sup>16</sup>. Otros metaanálisis publicados han mostrado resultados similares, sugiriendo que el uso de probióticos, incluyendo varias especies de *Lactobacillus* y la levadura *Saccharomyces boulardii*, es efectivo en la reducción de la incidencia de diarrea en pacientes que están recibiendo tratamiento antibiótico<sup>17</sup>. No obstante, harían falta más estudios para establecer la dosis óptima necesaria y la duración del tratamiento.

- *Diarrea asociada a la infección por Clostridium difficile*: el *Clostridium difficile* es un bacilo Gram positivo anaerobio que coloniza el tracto gastrointestinal cuando se daña la flora bacteriana, generalmente tras el uso de antibióticos, causando desde una diarrea leve hasta una colitis pseudomembranosa que puede llegar a ser mortal.

El papel de los probióticos para el tratamiento y la prevención de esta entidad es incierto. En un metaanálisis referido anteriormente, se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados y controlados para evaluar el uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile*, demostrando eficacia estadísticamente significativa (RR 0.59; IC 95%: 0.41 a 0.85;  $p < 0.005$ ) únicamente con el uso de *Saccharomyces boulardii* (16). En una revisión sistemática más reciente que incluyó cuatro estudios aleatorizados que analizaban el uso conjunto de probióticos con antibióticos convencionales (vancomicina o metronidazol) para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa, los autores concluyeron que no había suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos, solos o conjuntamente con antibióticos, en el tratamiento primario de la diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile*<sup>18</sup>.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

- *Pouchitis*: la proctocolectomía total con anastomosis ileoanal es el tratamiento quirúrgico de elección en pacientes con colitis ulcerosa refractaria al tratamiento médico o con displasia. El mismo procedimiento se realiza en pacientes con Polipomatosis Adenomatosa Familiar. La complicación más frecuente a largo plazo es la

pouchitis, un proceso inflamatorio del reservorio ileal. En los pacientes con Colitis Ulcerosa, la prevalencia de pouchitis descrita en los estudios varía enormemente, desde menos de un 7% hasta un 44% de los pacientes después de cinco años<sup>19</sup>. Estudios de la flora intestinal en pacientes con pouchitis demostraron un mayor número de anaerobios y Bacteroides<sup>20,21</sup>. Esto, unido a la respuesta de estos pacientes a tratamientos antibióticos (metronidazol), apoyan el papel de la alteración de la microbiota intestinal en la etiología de este proceso, lo que ha impulsado la realización de estudios para evaluar la eficacia del uso de probióticos en estos pacientes.

Pequeños estudios controlados han demostrado la eficacia de una preparación de probióticos (VSL#3) en la pouchitis. VSL#3 incluye ocho especies bacterianas que son componentes normales de la microbiota intestinal humana: cuatro cepas de *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delcrueckii* Subs. *Bulgaricus*), tres cepas de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*. En varios de estos estudios, VSL#3 fue más eficaz que el placebo en el mantenimiento de la remisión. Una reciente revisión sistemática cuyo objetivo era evaluar la eficacia de terapias médicas para el tratamiento de la pouchitis, en la que se incluyeron 11 estudios controlados y aleatorizados, concluyó que VSL#3 era más eficaz que el placebo para prevenir el ataque inicial de pouchitis y en la prevención de ulteriores recidivas después de inducir su remisión con antibióticos<sup>22</sup>.

- *Colitis ulcerosa*: diversos estudios han evaluado el uso de probióticos en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, si bien el número de estudios aleatorizados es limitado y existen importantes diferencias metodológicas entre ellos, por lo que no ha sido posible establecer un claro beneficio clínico con el uso de probióticos en esta entidad. Varios estudios han sugerido que *Escherichia coli* Nissle puede ser equivalente al tratamiento con mesalazina en el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa<sup>23,24</sup>. Otros estudios sugieren que el preparado VSL#3 puede inducir remisión y reducir la actividad inflamatoria en estos pacientes<sup>25</sup>. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos en el tratamiento de la Colitis Ulcerosa activa. Serían necesarios estudios aleatorizados más amplios<sup>26</sup>.

- *Enfermedad de Crohn*: los estudios realizados han mostrado resultados heterogéneos y, en general, poco satisfactorios. Varias revisiones sistemáticas han concluido que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos para la inducción o el mantenimiento de la remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn<sup>27,28</sup>.

### Síndrome del intestino irritable

La etiología del síndrome del intestino irritable es multifactorial. Se ha postulado que la alteración de la microbiota intestinal juega un cierto papel, lo que podría justificar el uso de probióticos en esta entidad. Sin embargo, los estudios realizados tienen importantes limitaciones metodológicas y sus resultados son contradictorios y difíciles de comparar<sup>29</sup>. Sin embargo, muchos de ellos coinciden en demostrar una reducción de la sintomatología (distensión abdominal, dolor, flatulencia...) con el uso de probióticos en comparación con placebo. Entre las cepas que han demostrado su eficacia en varios estudios se encuentran: *Bifidobacterium infantis* 35624<sup>30</sup> y *Lactobacillus plantarum* 299v<sup>31</sup>.

### Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad en los neonatos prematuros. Su etiología no es bien conocida, aunque se especula que aparece cuando coinciden dos de los siguientes: isquemia intestinal, colonización del intestino por bacterias patológicas y exceso de sustrato proteico en la luz intestinal. Teniendo en cuenta la etiopatogenia, se pensó que los probióticos podrían tener un lugar en su tratamiento al evitar la migración bacteriana a través de la mucosa, competir con las bacterias patógenas y mejorar las respuestas inmunitarias del huésped. En los últimos años se han realizado múltiples estudios para evaluar la eficacia de los probióticos en estos recién nacidos prematuros. Un metaanálisis reciente evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de probióticos enterales profilácticos *versus* placebo o ningún tratamiento en la prevención de la enterocolitis necrotizante grave, incluyendo para ello 16 ensayos con 2842 lactantes. Los autores concluyeron que la administración de suplementos enterales de probióticos previene

la enterocolitis necrotizante grave y la mortalidad por todas las causas en los lactantes prematuros. Esto apoyaría un cambio en la clínica. No obstante, son necesarios más estudios para establecer cuáles son las formulaciones adecuadas, la dosis y la duración del tratamiento<sup>32</sup>.

### Enfermedades alérgicas

En los últimos 40 años ha habido un aumento importante de las enfermedades alérgicas. La conocida «hipótesis de la higiene» sugiere que la disminución de la exposición a gérmenes durante la infancia juega un importante papel en su etiopatogenia. La mucosa intestinal y el sistema inmune asociado al intestino representan el primer lugar de contacto con el alérgeno. La colonización intestinal temprana es fundamental para el desarrollo y la maduración del sistema inmune del lactante, produciéndose una respuesta balanceada entre los mecanismos de defensa del huésped y la inmunotolerancia. Cuando se produce una alteración de la microbiota intestinal, tanto cuantitativa como cualitativamente, no se desarrolla adecuadamente la tolerancia inmunológica y se produce la sensibilización alérgica. Varios estudios han descrito alteraciones en la flora intestinal en niños que posteriormente desarrollan alergia, consistentes en un menor número de bifidobacterias y un mayor número de especies con potencial patógeno como *Clostridium difficile* o *Satphylococcus aureus*<sup>33</sup>.

Consecuentemente, teniendo en cuenta el papel de los probióticos sobre la modulación del sistema inmune y la microbiota intestinal, se han realizado múltiples estudios para evaluar su eficacia en la prevención de las enfermedades alérgicas. Los resultados son variables, y la heterogeneidad entre ellos (cepas de probióticos empleadas, dosis, tiempo y duración del tratamiento) dificulta establecer recomendaciones claras para su uso. Se han publicado dos metaanálisis que concluyen que el uso de probióticos podría reducir el riesgo de eccema. No se obtuvo evidencia para la disminución de la intolerancia alimentaria ni otros tipos de alergia. Entre las cepas que demostraron reducir el riesgo de eccema está el *Lactobacillus rhamnosus*, y combinaciones de probióticos como *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactococcus lactis* o *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus acidophilus*<sup>34</sup>.

## >>PREBIÓTICOS

Gibson y Roberfroid introducen en 1995 el concepto de prebiótico, que se define como «aque- llos ingredientes no digeribles de los alimentos que promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies bacterianas beneficiosas para la salud»<sup>35</sup>. Para que un producto pueda ser considerado prebió- tico debe cumplir los siguientes requisitos: 1) Ser resistente a la digestión y absorción a su paso por el estómago e intestino delgado para poder lle- gar al colon intactos; 2) Constituir un sustrato fermentable para las bacterias comensales del colon; 3) Estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de bacterias saludables en el colon. El concepto de prebiótico se solapa en parte con la definición de fibra dietética, que incluiría la lignina y los polisacáridos de los vegetales que resisten la hidrólisis por los enzi- mas digestivos humanos y pueden ser fermenta- dos en el colon. Sin embargo, no toda la fibra o carbohidratos no digeribles tienen efecto prebió- tico, en el sentido de que no todos ellos estimu- lan de manera «selectiva» el crecimiento de bac- terias beneficiosas en el colon<sup>36</sup>. El efecto prebió- tico de un alimento se valora en función de su capacidad para estimular la proliferación de bac- terias saludables o deseables (bifidobacterias, *lac- tobacillus*...), en detrimento de las no deseables (Bacteroides, *Clostridium perfringens*...)<sup>37</sup>.

Generalmente son hidratos de carbono de cade- na corta (oligosacáridos). Los dos más estudia- dos son los fructooligosacáridos o FOS conoci- dos como oligofruktosa e inulina<sup>38</sup>. Son CH pre- sentes en vegetales como ajo, cebolla, puerro, espárrago, alcachofas, raíz de achicoria, toma- tes, plátanos... La cantidad que se consume en la población general es inferior a las cantidades recomendadas, lo que ha llevado a la creación y comercialización de productos enriquecidos con FOS, como preparados lácteos, bebidas, alimen- tos infantiles, galletas y panes...

Gracias a su papel sobre la microbiota intestinal, los prebióticos ejercen múltiples acciones benefi- ciosas, que pueden tener aplicación en diversas patologías, entre las que destacan:

- *Sus efectos sobre la actividad metabólica.* Su fer- mentación por las bacterias comensales del colon produce ácidos grasos de cadena corta, entre los cuales se encuentra el butírico, que

constituye la más importante fuente de ener- gía para las células del epitelio colónico. Se ha visto también que pueden tener una cierta acción anorexígena debido al aumento de las concentraciones de GLP-1 y péptido YY pro- ducidas por las células L del colon. Algunos autores han descrito también un papel de los oligosacáridos no digeribles sobre el metabo- lismo óseo al aumentar la absorción de algu- nos minerales que llegan a la luz intestinal, entre ellos el calcio. Varios estudios han eva- luado la absorción de este mineral tras la administración de prebióticos (FOS, GOS, inulina o combinaciones de ellos), demo- strando un aumento de la misma y un incremen- to de la masa mineral ósea evaluada por densi- tometría un año después<sup>39,40</sup>.

- *Prevención de infecciones:* como hemos explica- do previamente, los prebióticos incrementan la proporción de bacterias beneficiosas en el colon (*lactobacillus* y bifidobacterias), evitando el crecimiento de cepas patógenas y la trans- locación bacteriana que conduciría al desarro- llo de infecciones
- *Modulación del sistema inmune:* La colonización de las mucosas intestinales por bacterias comensales es importante para el desarrollo del sistema inmunitario intestinal, favorecien- do una inmunotolerancia local. Los prebióti- cos, al inducir la proliferación de bacterias sin potencial patógeno, pueden inducir mecanis- mos de inmunorregulación. Por esta razón, se cree que podrían tener un papel beneficioso en la enfermedad inflamatoria intestinal, en la que normalmente fallan los mecanismos de inmunorregulación y se produce una respues- ta excesiva frente a las bacterias que constitu- yen la flora intestinal habitual, así como tam- bién en la prevención de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, al igual que sucede en el caso de los probióticos, se han realizado todavía pocos estudios, muy heterogéneos entre sí y con resultados variables, por lo que es difícil extraer conclusiones relevantes.

## >>SIMBIÓTICOS

Son los AF constituidos por la asociación de un prebiótico y un probiótico (por ejemplo: oligo- fructosa o inulina asociada a una cepa de Bifido- bacteria), con una acción sinérgica, de forma que



el prebiótico favorezca selectivamente el crecimiento del componente del probiótico. Los estudios realizados hasta el momento son limitados, por lo que sus efectos sobre la salud son todavía especulativos.

## >>NUTRIENTES Y NO NUTRIENTES

### Acidos grasos omega 3

Los ácidos grasos (AG) omega 3 son ácidos grasos poliinsaturados (con tres dobles enlaces, el primero en el carbono número 3 de la cadena) que derivan del ácido alfa-linolénico. Los AG omega 6 derivan del ácido linoleico. Ambos son AG esenciales, que no pueden ser sintetizados por el organismo, y, por tanto, deben ser aportados en la dieta<sup>41</sup>. El ácido alfa-linolénico (omega 3) al metabolizarse da lugar al ácido eicosapentaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA), presentes fundamentalmente en los aceites de pescado y el pescado azul (como consecuencia del consumo de fitoplancton), y el ácido linoleico da lugar al ácido araquidónico. Todos ellos se incorporan a los fosfolípidos de las membranas celulares, donde son precursores de los eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos...), los cuales intervienen en funciones tales como la respuesta inflamatoria y la coagulación. Los intermediarios derivados de los AG omega 3 son menos proinflamatorios, protrombóticos y vasoconstrictores que los derivados procedentes del ácido araquidónico (omega 6), lo que explica en parte su efecto beneficioso.

Múltiples estudios en los últimos años han demostrado que el consumo de AG omega 3 tiene un efecto protector sobre la enfermedad cardiovascular. Esto es debido fundamentalmente a su efecto ateroprotector al dar origen a eicosanoides con menor actividad inflamatoria, protrombótica y vasoconstrictora, como se explicó en el párrafo anterior. Se ha descrito también su capacidad de estabilizar eléctricamente el miocito cardiaco, disminuyendo por tanto la susceptibilidad a las arritmias ventriculares y el riesgo de muerte súbita. Y otro efecto importante, quizás el más conocido, es el hipolipemiante, produciendo principalmente una disminución de los triglicéridos, aunque algunos estudios sugieren que también aumenta el colesterol HDL<sup>42</sup>. Se han descrito también otros efectos beneficiosos en procesos inflamatorios como

la artritis reumatoide, pero serían necesarios más estudios para evaluar su beneficio clínico.

Las estimaciones realizadas indican que el consumo de ácidos grasos omega 3 es mucho inferior a las recomendaciones nutricionales actuales, debido fundamentalmente al bajo consumo de pescado en gran parte de la sociedad occidental. Una forma eficaz de aumentar su ingesta es el consumo de alimentos enriquecidos en ácidos grasos omega 3. Hoy en día existen muchos productos comercializados con estas características, fundamentalmente huevos, productos lácteos, grasas para untar y productos de panadería. Sin embargo, son pocos los estudios que hasta el momento han evaluado los beneficios para la salud derivados del consumo de estos alimentos.

### Fitosteroles: esteroides y estanoles vegetales

Los fitosteroles y los fitoestanoles (formas reducidas de los fitoesteroides) son esteroides de origen vegetal con una estructura química muy similar al colesterol. Se encuentran fundamentalmente en las semillas de las leguminosas, por lo que habitualmente están presentes en nuestra dieta, en un rango variable entre 100 y 350 mg diarios, siendo mayor su contenido en las dietas vegetarianas. Su efecto hipocolesterolemizante es conocido desde hace décadas y se debe fundamentalmente a la inhibición de la absorción intestinal al competir por la solubilización del colesterol en las micelas, lo cual dificulta su absorción y aumenta su eliminación a través de las heces. Esta disminución de la absorción intestinal de colesterol promueve dos efectos reguladores hepáticos: por una parte aumenta la síntesis endógena de colesterol, y por otra parte estimula la expresión de receptores de LDL, por lo que aumenta la captación del LDL circulante<sup>43</sup>. El resultado final es un descenso de los niveles de LDL plasmáticos. En los estudios realizados con esteroides y estanoles, tanto en adultos como en niños, se ha demostrado una disminución del colesterol LDL de un 10-14%, sin variaciones significativas del HDL y los TG.

Tanto los fitoesteroides como los fitoestanoles se administran de forma esterificada, lo que aumenta su liposolubilidad y permite incorporarlos en distintos alimentos. Inicialmente se

incorporaron en productos grasos, fundamentalmente margarinas, y en los últimos años, al ser emulsionados con lecitina, han podido incorporarse también a productos lácteos más bajos en grasas, en los que también han demostrado su eficacia para reducir el LDL. En cuanto a la dosis, varios estudios han comparado el efecto hipolipemiante de diferentes dosis de esteroides, observándose que la relación entre su ingesta y el descenso de LDL es curvilínea: a medida que aumenta la dosis se produce una mayor disminución del LDL, hasta alcanzar una meseta con una dosis aproximada de 2 gramos. Teniendo en cuenta las variaciones individuales, el efecto óptimo se consigue con dosis de 1,6-3 gramos diarios de esteroides esterificados. Con dosis superiores no se consigue una mayor disminución de las cifras de LDL, e incluso pueden producir efectos secundarios<sup>44</sup>.

Cabe destacar como posible efecto adverso de su administración la disminución de absorción de vitaminas liposolubles. En este sentido, varios estudios han demostrado que no existe alteración de los niveles de vitaminas A, D y E, pero sí se ha descrito una disminución de la concentración de  $\beta$ -caroteno, de modo dependiente de la dosis, por lo que es recomendable seguir una dieta rica en frutas y verduras, y usarlos con precaución en mujeres embarazadas y niños pequeños<sup>45</sup>.

## Fitoquímicos

Los fitoquímicos son compuestos bioactivos que se encuentran en los alimentos de origen vegetal (frutas, vegetales, leguminosas, semillas), formando parte de una dieta normal. No son nutrientes esenciales para la vida, en el sentido de que no son necesarios para el crecimiento y desarrollo, pero tienen efectos positivos sobre la salud. Además de conferir color y sabor a los alimentos, ejercen acciones beneficiosas, gracias fundamentalmente a su efecto antioxidante.

Dentro de estos compuestos bioactivos destacan: 1) El grupo de los *terpenoides*, que incluye los *carotenos* (presentes en tomate, perejil, naranja, espinacas...) y los *licopenos* (tomate...) y 2) El grupo de los *polifenoles*, que incluye los *flavonoides*. Se han identificado más de 5000 flavonoides, entre los que destacan: los citroflavonoides (quercitina, presente en cebollas, manzanas, cerezas, uvas...; herperidina; naranjina, que da el sabor amargo a la naranja; limoneno, presente en limones y limas), las antocianidinas (responsables del color de las cerezas), las catequinas (presentes en el té verde y negro), las proantocianidinas (presentes en las semillas de la uva y el vino tinto) y los flavonoides de la soja o isoflavonas.

Sus principales efectos beneficiosos se deben a sus acciones antioxidante y eliminadora de radicales libres. Gracias a estas acciones se ha descrito un efecto protector en patología cardiovascular, cáncer, úlcera duodenal e infecciones víricas<sup>46</sup>.

Dentro de este grupo hay que destacar también los denominados fitoestrógenos. Si bien se pueden identificar varias formas (isoflavonas, lignanos, cumestanos...), los mejor conocidos son las isoflavonas, cuya principal fuente alimentaria son las leguminosas, en particular la soja. Estas moléculas tienen una similitud funcional y estructural con los estrógenos, y por ello pueden comportarse como agonistas parciales de los receptores de estrógenos, actuando sobre los tejidos que los expresan: mama, próstata, hueso... Se han descrito efectos beneficiosos a múltiples niveles: para el tratamiento de los síntomas menopáusicos, en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica (si bien no se consiguen aumentos en la masa mineral ósea al igual que con otras alternativas terapéuticas), en la protección cardiovascular gracias a su acción sobre el perfil lipídico (reducción de los niveles de colesterol total y LDL), y se ha postulado también un papel en la profilaxis de ciertos tipos de cáncer hormonodependientes, como el de mama y de próstata<sup>47</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Silveira Rodriguez MB, Moreneo Megías S, Molina Baena B. Alimentos funcionales y nutrición óptima ¿cerca o lejos? *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 317-331.
2. Stanton C, Gardiner G, Meehan H et al. Market potencial for probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 476-483.
3. Europe, FUFOS. International Life Science Sciences Institute-ILSI. Scientific concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document. *Br J Nutri* 1999; 81: 1-27.

4. Roberfroid MB. Global view on functional foods: European perspectives. *Br J Nutr* 2002; 88: 133-138.
5. Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 508-513.
6. Round JL, Manzanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunology* 2009; 9.
7. Metchnikoff, E. The prolongation of life. London: Heinemann, p. 1907.
8. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clin Nutr* 2010; 29: 701-725.
9. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. [En línea] 2002. [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).
10. Guarner F, Requena T, Marcos A. Declaraciones consensuadas del Workshop «Probióticos y Salud: Evidencia Científica». *Nutrición Hospitalaria* 2010; 25: 700-704.
11. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27(3): 202-209.
12. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 17-25.
13. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-684.
14. Huang JS. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2635-2634.
15. Allen SJ, Okobo B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database System Rev* 2004.
16. Mc Farland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822.
17. Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. Probiotics for recurrent *Clostridium difficile* disease. *J Med Microbiol* 2005; 54: 905.
18. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium Difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database System Reviews* 2008. CD004611.
19. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, Ilstrup D, Van Heerden J. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990; 211: 622.
20. Nasmyth DG, Godwin PG, Dixon MF, Williams NS, Johnston D. Ileal ecology after pouch-anal anastomosis or ileostomy. A study of mucosal morphology, fecal bacteriology, fecal molatile fatty acids, and their interrelationship. *Gastroenterology* 1989; 96: 817.
21. Komanduri S, Gillevet P y Sikaroodi M, Mutlu E, Deshavarzian A. Dysbiosis in pouchitis: evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 352.
22. Holubar SD, Cima RR y Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. CD001176.
23. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623.
24. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9179): 635-639.
25. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W et al. Treatment of relapsing mild to moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Am J Gastroenteol* 2010; 105 (10): 2218-2227.
26. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Datebase System Review* 2008.
27. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease 4. *Cochrane Database System Review* 2008.
28. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database System Review* 2006.
29. Lee BJ, Bak YT. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3): 252-266.
30. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7): 1581-1590.
31. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299v in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143.

32. AlFaleh K, Anabress J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
33. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 516.
34. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 116.
35. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125(1): 401-412.
36. Oliveira Fuster G, Gonzalez Molero I. Probioticos y prebioticos en la práctica clínica. *Nutr Hosp* 2007; 22(2): 26-34.
37. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80(1): 147-171.
38. Garcia Peris P, Velasco Gimeno C. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutr Hosp* 2007; 22(2): 20-25.
39. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM. Young adolescents who respond to an inulin-type fructan substantially increase total absorbed calcium and daily calcium accretion to the skeleton. *J Nutr* 2007; 137: 2523-2526.
40. Abrams SA, Griffin TJ, Hawthorne KM et al. A combination of prebiotic short and long chain inulin type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 471-476.
41. Sanders TA. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 176-180.
42. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 171-175.
43. Plaza I. Los fitosterol, el colesterol y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001; 5: 209-218.
44. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000; 130: 767-776.
45. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MJ. Effect of low fat stanol enriched margarine on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 966-969.
46. Martinez-Florez S, Gonzalez-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002; 17(6): 271-278.
47. Setchell K. Soy isoflavones. Benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 354-362.