



8. Probióticos, prebióticos, psicobióticos, simbióticos, postbióticos.

Ana Agustí Feliu

Marzo 2022

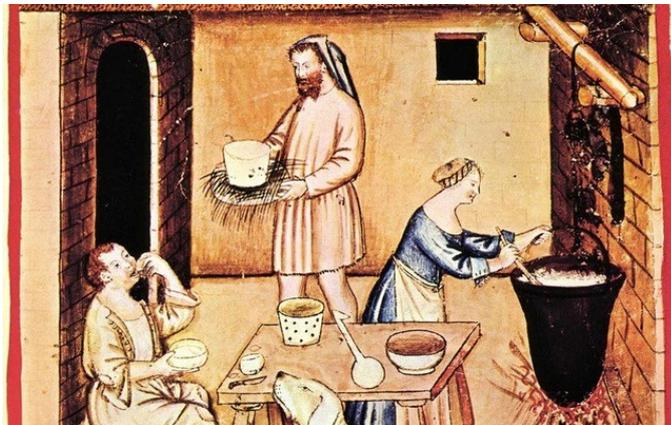
Contenido

Introducción.....	¡Error! Marcador no definido.
Probióticos.....	¡Error! Marcador no definido.
¿Qué son los probióticos?.....	3
Probióticos clásicos y Probióticos de última generación.....	4
Alimentos que contienen probióticos.....	6
Prebióticos.....	7
Psicobióticos.....	8
Postbióticos.....	9
Simbióticos.....	10
Probióticos como tratamiento de diferentes enfermedades:.....	11
Depresión.....	1¡Error! Marcador no definido.
Estrés.....	¡E
rror! Marcador no definido.2	
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).....	13
Obesidad.....	14
Alzheimer, Parkinson y deterioro cognitivo leve.....	15

Introducción

Durante este curso se ha hablado de cómo la microbiota se relaciona con el hospedador, en qué sistemas tiene un papel relevante y los mecanismos a través de los cuales ejerce su efecto beneficioso o deletéreo. En este tema vamos a hablar de cómo modular la microbiota para obtener un beneficio para nuestra salud.

El uso de productos fermentados se remonta a los antiguos egipcios de Oriente Medio, cuando la fermentación era un método de conservación de los alimentos. Sin embargo, no fue hasta principios del siglo XX cuando se asoció la longevidad humana con el consumo de yogur (que contiene lactobacilos, que son cepas de bacterias utilizadas para la fermentación). En esta misma época se originó la creencia de que los productos fermentados podían alterar la microflora del intestino grueso y reducir la producción de toxinas en el intestino. También fue en esta época cuando se aisló por primera vez el *Bifidobacterium* y se planteó la hipótesis de que tenía efectos antipatógenos.



El siguiente avance importante se produjo en la década de 1960 cuando se acuñó el término "probiótico" para las especies bacterianas consideradas beneficiosas para el tracto gastrointestinal. Sin embargo, no fue hasta 2001 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió formalmente los probióticos como "microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del consumidor".

Como habréis podido comprobar en las últimas décadas y gracias a las técnicas de secuenciación masiva y herramientas bioinformáticas las investigaciones en torno a la microbiota se han multiplicado. Ya sabemos que juega un papel importante en

el metabolismo, la inmunidad, en el sistema endocrino y en las enfermedades mentales. Por tanto, no es de extrañar que la microbiota sea una nueva diana terapéutica para muchas de estas enfermedades. La modulación de la microbiota nos permite prevenir enfermedades, restaurar desequilibrios y en ocasiones reparar daños.

En los últimos años los proyectos de investigación a nivel mundial van dirigidos a PREVENIR enfermedades antes que tratarlas. La prevención evita no solo un problema sanitario sino económico ya que ahorraría miles de millones de euros en gasto económico sanitario. Además, la población tiende a estar cada vez más envejecida, al menos en occidente, y el gasto sanitario va a alcanzar cifras astronómicas como no tratemos de prevenir ciertas enfermedades. Esta prevención va ligada a una buena calidad de vida y por supuesto a hábitos saludables: una dieta sana y equilibrada, mantener una vida activa con ejercicio al menos 3 veces por semana y una buena salud mental.

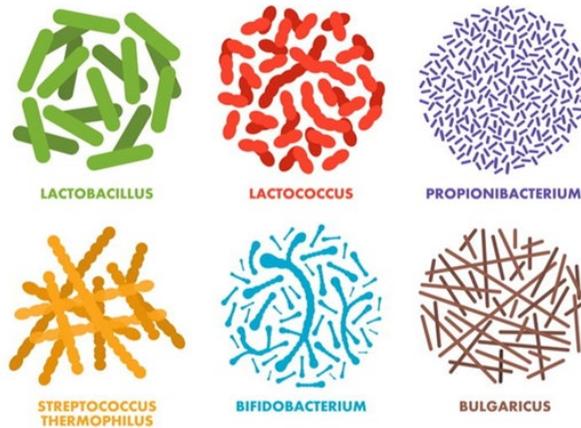
En este contexto, los probióticos podrían tener un papel muy relevante. En este tema vamos a hablar no solo de la importancia de los probióticos sino también de los prebióticos, los psicobióticos, los postbióticos y los simbióticos. Todos ellos se utilizan en la actualidad para mejorar la salud. Para poder entender la importancia de todos ellos, así como la de la microbiota como diana terapéutica para un buen mantenimiento de la homeostasis corporal y mental, empezaremos explicando los conceptos más básicos.

PROBIÓTICOS

¿Qué son los probióticos?

Los probióticos son bacterias comensales, es decir, que se encuentran en nuestra microbiota de forma habitual y que si se encuentran en cantidades suficientes pueden tener un efecto beneficioso. Los probióticos se administran normalmente vía oral en forma de polvo encapsulado o bien en forma de líquido y son capaces de permanecer activos en el intestino. Existen probióticos dirigidos a la flora vaginal que pueden administrarse vía local (intravaginal). Los probióticos, además, son capaces de atravesar todo el sistema digestivo hasta llegar a ser excretados en las heces. Incluso en las heces estos microorganismos estarían vivos.

PROBIOTICS



Los probióticos deben cumplir una serie de requisitos:

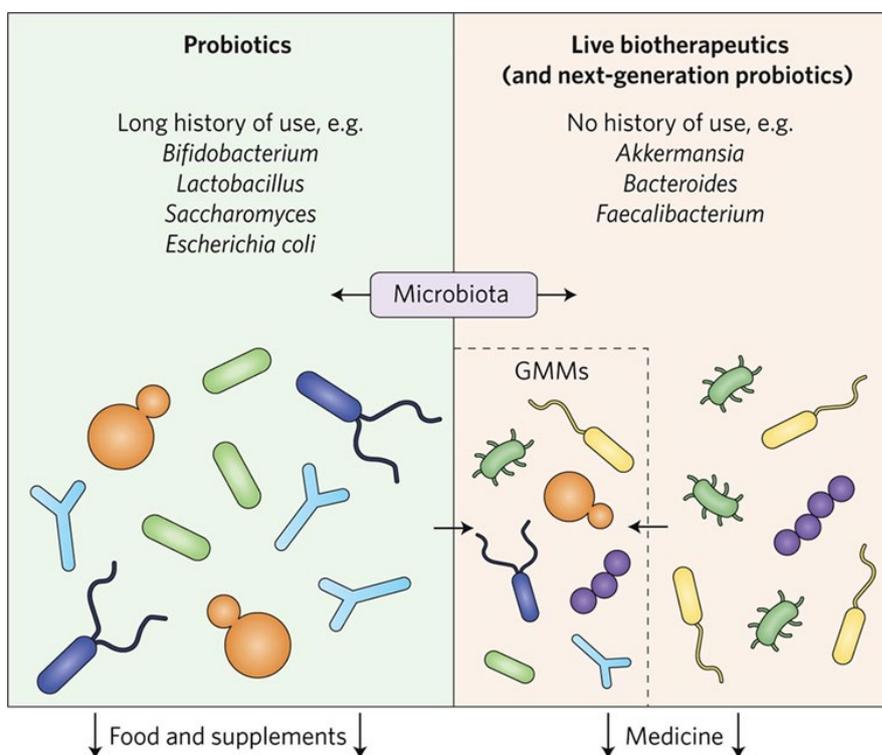
- 1) Los microorganismos deben estar vivos y en cantidades adecuadas (suficientes) cuando se administren.
- 2) Las cepas deben identificarse genéticamente y clasificarse de acuerdo con la terminología más reciente y designarse con números, letras o nombres.
- 3) Se deben realizar estudios con un tamaño muestral y diseño adecuados para poder designar una cepa como un probiótico y usarla en el hospedador al que va dirigido (puede ser humanos o animales).
- 4) Las cepas beneficiosas para una condición (enfermedad) pueden no ser probióticas para otra aplicación. Es decir que existe especificidad.
- 5) Para que las cepas que han demostrado ser probióticas en modelos animales se puedan utilizar en humanos deben superar los ensayos clínicos correspondientes según la normativa vigente.

Probióticos clásicos y Probióticos de última generación

La mayoría de probióticos vendidos y utilizados tanto en investigación como en el desarrollo comercial provienen de una lista limitada de géneros, que incluyen principalmente *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. Las cepas/especies más comúnmente explotadas entre los lactobacilos y las bifidobacterias han sido aceptadas como seguras en los Estados Unidos o se les ha concedido el estatus de presunción de seguridad por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

Otros probióticos disponibles actualmente en el mercado son *Saccharomyces*, *Bacillus* spp., *Escherichia coli*, enterococos y *Weissella* spp.

Con el desarrollo de mejores metodologías de cultivo, una secuenciación más asequible del genoma y el metagenoma, y herramientas más potentes para editar y modificar los genomas bacterianos, nos encontramos en una nueva era en la investigación que nos permite desarrollar probióticos dirigidos a necesidades y problemas específicos de los consumidores. Por otro lado, también avanza muy rápido la investigación en torno a las funciones del microbioma. Se ha acelerado mucho la secuenciación masiva ampliando drásticamente la cantidad de posibles microorganismos con posibles beneficios para la salud, aunque muchos se encuentran en fases muy tempranas de desarrollo a nivel de mecanismo. Estos nuevos probióticos con capacidades muy específicas se denominan **probióticos de última generación**, pero también pueden denominarse **productos bioterapéuticos vivos** en el contexto de un nuevo marco normativo. Dentro de los probióticos de última generación se pueden incluir microorganismos genéticamente modificados (GMMs).



Los probióticos clásicos se han incluido tradicionalmente en alimentos (por ejemplo, el yogur con *Bifidus*) o bien se han vendido como suplementos alimentarios. Además, están regulados y comercializados como alimentos

funcionales, por tanto, la percepción que tiene el consumidor de ellos dista mucho de la controversia que puede llegar a generar el consumo de microorganismos genéticamente modificados.

Alimentos que contienen probióticos

Existen diferentes alimentos en los que podemos encontrar probióticos, por ejemplo:

- Yogur
- Kéfir
- Queso fresco
- Chucrut (col fermentada en salmuera típico de Centroeuropa)
- Kimchi (plato coreano a base de repollo fermentado)
- Jocoque (leche de vaca fermentada típica de México)
- Kombucha (bebida a base de té fermentado)
- Encurtidos (aunque no todos)
- Miso (soja, cebada o arroz integral fermentados con un hongo, el koji, típico de Japón)
- Natto (soja fermentada, típico de Japón)
- Kvass (remolacha fermentada, típico de Europa del este)
- Tempeh (soja fermentada típico en Indonesia)



PREBIOTICOS

Los prebióticos son componentes dietéticos no digeribles que benefician la salud del huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de ciertos microorganismos. Se podría decir que son el alimento de los probióticos. Los prebióticos son hidratos de carbono (olisacáridos y polisacáridos) no digeribles. La fibra alimentaria que es la parte comestible de las plantas que resiste la digestión y absorción en el intestino, se considera un prebiótico. Se consideran fibra los hidratos de carbono no almidonados como la celulosa, hemicelulosa, pectinas, mucilago y goma, así como el almidón resistente. Las fibras en general son consideradas químicamente como polisacáridos y se encuentran en todas las frutas, verduras, cereales y legumbres.

Las características básicas que debe cumplir un alimento para poder considerarse un prebióticos son las siguientes:

1. No ser digerible por las enzimas del tracto gastrointestinal.
2. No ser absorbibles.
3. Mejorar la inmunidad del hospedador impidiendo la invasión por patógenos.
4. Estimular el crecimiento selectivo de algunas cepas bacterianas.
5. Ser capaz de modular la microbiota intestinal.



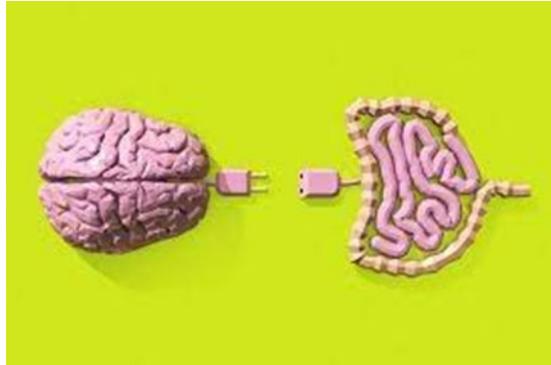
La principal función de los prebióticos es servir de sustrato a los probióticos. En este proceso los probióticos fermentarán los hidratos de carbono no digeribles para dar lugar a AGCC que son importantes moduladores de la función metabólica e inmunológica. Los AGCC están implicados en la homeostasis energética ya que su presencia en el lumen intestinal estimula la secreción por parte de las células enterocromafines de hormonas gastrointestinales como la CCK, GLP-1, PYY implicadas en la saciedad y el metabolismo de la glucosa.

Los prebióticos los podemos encontrar en alimentos como la soja, el trigo, la cebada, avena cruda y oligosacáridos no digeribles como los fructanos, la polidextrosa, los fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), xiloligosacáridos (XOS) y arabinooligosacáridos (AOS).

Psicobióticos

Los psicobióticos son bacterias beneficiosas (probióticos) o el sustrato para dichas bacterias (prebióticos) que influyen en las relaciones bacteria-cerebro y que confieren beneficios para la salud mental a través de la microbiota intestinal.

Los psicobióticos ejercen efectos ansiolíticos y antidepresivos caracterizados por cambios a nivel emocional, cognitivo, sistémico y neuronal. Las vías de comunicación bacteria-cerebro a través de las cuales los psicobióticos ejercen efectos incluyen el sistema nervioso entérico y el sistema inmunitario y por supuesto la microbiota intestinal.



Sin embargo, existen muchas incógnitas entorno a los psicobióticos como por ejemplo las dosis-respuestas, los efectos a largo plazo y en muchos casos los mecanismos de acción. La definición de psicobiótico debería ampliarse a cualquier influencia exógena cuyo efecto en el cerebro esté mediado por bacterias.

Actualmente la mayoría de los psicobióticos están siendo investigados y la mayoría de información que existe es en modelos animales. En este sentido hay multitud de estudios por ejemplo en modelos animales de Alzheimer, Esclerosis Amiotrófica Lateral, Trastorno del Espectro Autista, depresión, ansiedad, estrés, y en enfermedades que cursan con deterioro cognitivo o alteraciones emocionales como la Encefalopatía Hepática, Diabetes o alteraciones vinculadas a infecciones bacterianas.

Postbióticos

Un postbiótico es una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped. Los postbióticos eficaces deben contener células microbianas inactivadas o componentes celulares inactivados, con o sin metabolitos, que contribuyan a los beneficios observados para la salud. Los postbióticos son en realidad factores solubles secretados por las bacterias vivas o bien tras la lisis bacteriana y que tienen beneficios sobre la salud. Los paraprobióticos son las bacterias muertas o inmovilizadas y que son beneficiosas para la salud. Sin embargo, a menudo el término postbiótico hace referencia tanto a las bacterias muertas (paraprobiótico) como a los metabolitos que secretan por lo que no haremos distinciones.



Se han hecho diferentes estudios en humanos empleando postbióticos en enfermedades como diarrea crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por *Helicobacter pylori*, asma, tuberculosis o estrés entre otras.

Simbióticos

Los simbióticos son la mezcla de prebióticos y probióticos. La definición exacta es la siguiente “una mezcla que contiene microorganismos vivos y sustrato/s utilizado/s selectivamente por los microorganismos del huésped que confiere un beneficio a la salud del huésped.”

Existen dos tipos de simbióticos según la relación que exista entre los dos componentes:

- 1) Los simbióticos complementarios: tanto el probiótico como el prebiótico que componen el simbiótico funcionan independientemente para aportar beneficios para la salud.
- 2) Simbióticos sinérgicos: probiótico y prebiótico trabajan como un equipo para aportar beneficios a nuestra salud. Es decir, que el prebiótico es el sustrato del probiótico.

Estudios en humanos han demostrado que los simbióticos pueden ser beneficiosos para la salud. Por ejemplo, en enfermedades como síndrome metabólico, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, la diarrea y la dermatitis atópica, entre otros.



De hecho, existen muchos simbióticos comerciales, aunque también podemos tomar simbióticos naturales simplemente combinando alimentos que contengan probióticos como yogur o kéfir con alimentos que contengan prebióticos como cereales integrales. Si hacemos en casa esa mezcla sencilla estaremos aportando los dos componentes de un simbiótico.

Probióticos como tratamiento de diferentes enfermedades:

Depresión

Los pacientes con depresión sufren síntomas como cambios de humor, ansiedad y deterioro cognitivo. La mayoría de los antidepresivos van dirigidos a modular los neurotransmisores a nivel del SNC. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes tratados no responde al tratamiento por lo que la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas es esencial. El papel del eje intestino-cerebro en enfermedades mentales y en particular de la microbiota intestinal es relativamente nuevo. En los últimos años se han hecho multitud de estudios tanto en modelos animales como en humanos para tratar de averiguar si el uso de psicobióticos (probióticos y

prebióticos) podría mejorar la salud mental. En esta tabla se resumen algunos de los estudios que demuestran el papel de los psicobióticos en la depresión.

En los estudios se evalúa el efecto que tiene sobre el humor, sobre el estrés y la ansiedad y sobre las alteraciones cognitivas.

Reference	Sample characteristics	Strain	Study design	Duration of intervention	Measurement	Key findings and conclusions
Akkasheh et al. [46]	40 MDD patients. Ages 20–55 years	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , and <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Double-blind, randomized, placebo-controlled trial	8 weeks	BDI	Consumption of probiotic supplement improved BDI scores
Benton et al. [42]	124 healthy humans. Avg. age 62 years	<i>L. casei</i>	Double-blind, randomized, placebo-controlled trial	3 weeks	POMS, self-rated mood	No effect of probiotic on POMS results. Consumption of probiotic-containing yogurt improved self-reported mood of those whose mood was initially poor
Chung et al. [44]	36 healthy humans. Age 60–75 years	<i>L. helveticus</i>	Double-blind, randomized, placebo-controlled trial	12 weeks	PSS, GDS-SF, DST, SRT, VLT, RVIP, Stroop Task	No significant effects of probiotics on the PSS, GDS-SF, SRT, VLT, RVIP, and stroop tasks scores. Consumption of probiotics did improve DST, SRT, VLT, RVIP, and stroop tasks scores.
Gruenwald et al. [48]	34 adults suffering from stress or exhaustion. Mean age 44 years	<i>L. acidophilus</i> and <i>B. bifidum</i> and <i>longum</i>	Pre- and post-intervention assessment	6 months	PNQ, EWL	Subjects' general condition improved by 40.7%. 73% of participants rated the effect of treatment as "good" or "very good"
Hilmire et al. [50]	710 young adults. Mean age 19 years	Unknown	Self-report questionnaires on fermented food consumption, neuroticism and social anxiety	N/A	BFI, SPAI-23	Consumption of fermented foods containing probiotics was negatively associated with symptoms of social anxiety and interacts with neuroticism to predict social anxiety symptoms. Those at higher genetic risk for social anxiety disorder (indexed by high neuroticism) show fewer social anxiety symptoms when they consume more fermented foods.
Marcos et al. [49]	136 healthy students. Age 18–23 years	<i>L. casei</i>	Prospective, randomized, controlled, parallel study	6 weeks	STAI	No significant effects of probiotics on anxiety levels. Probiotics did modulate lymphocyte and CD56 cell counts
Messaoudi et al. [36]	55 healthy Caucasians. Mean age 43 years	<i>L. helveticus</i> and <i>B. longum</i>	Double-blind, randomized, controlled, parallel study	30 days	HADS, HSCL-90, PSS, CCL	Consumption of probiotics reduced global severity index of the HSCL-90 due to lower somatization, depression, and anger-hostility and also reduced HADS global scores. Consumption of probiotic reduced self-blame score on CCL and increased focus on problem solving. No effect on PSS
Messaoudi et al. [47]	Sub-population of above sample of 25 with lowest UFC levels	<i>L. helveticus</i> and <i>B. longum</i>	Double-blind, randomized, controlled, parallel study	30 days	HADS, HSCL-90	Consumption of probiotics reduced HADS and HSCL-90 scores
Rao et al. [43]	35 CFS patients. Age 18–65 years	<i>L. casei</i>	Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study	2 months	BDI, BAI	Consumption of probiotics significantly improved BAI scores. No effect on BDI scores
Steenbergen et al. [45]	40 non-smoking healthy young adults. Mean age 20 years	<i>B. lactis</i> and <i>L. acidophilus</i> , <i>brevis</i> , <i>casei</i> , <i>lactis</i> , and <i>salivarius</i>	Triple-blind, randomized, placebo-controlled, pre- and post-intervention assessment	4 weeks	LEIDS-r	Consumption of multispecies probiotic significantly reduced overall cognitive reactivity to depression (in particular aggressive and ruminative thoughts)

Estrés

El estrés psicológico y la ansiedad son las causas más comunes de los trastornos de salud mental, principalmente en los países desarrollados. El estrés es una sensación de tensión y presión y, según su duración, el estrés psicológico puede ser agudo o crónico. Por otro lado, la preocupación generalizada, el miedo y las alteraciones del comportamiento caracterizan los trastornos de ansiedad, interfiriendo en la rutina normal y en la calidad de vida. Cada vez hay más pruebas de que la suplementación con probióticos puede tener un efecto positivo sobre el estado de ánimo y los síntomas psicológicos, como el estrés y los trastornos de ansiedad. Sin embargo, la mayoría de los estudios se basan en modelos animales, mientras que los datos clínicos siguen siendo inconsistentes.

En la siguiente tabla se resumen algunos de los estudios realizados con probióticos en humanos en los que se ha evaluado el estrés psicológico y la ansiedad.

Authors and year	Sample size and characteristics	Study design	Duration	Strains and cell-density (Colony-Forming Units, CFU)	Modality of administration	Psychological symptom / Scale	Outcome/key findings
Marcos et al., 2004 [19]	155 Healthy students aged 18-23 years old	Prospective, randomized, placebo controlled and parallel study	6 weeks	1x10 ⁷ CFU/ml of <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>St. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> (1x 10 ⁸ /ml), <i>L. casei</i> DN114001 (1x10 ⁸ /ml)	Milk	Stress / STAI	Unchanged
Diop et al., 2008 [22]	37 Healthy volunteers 18-60 years old	Randomized double blind placebo-controlled study	3 weeks	3x10 ⁹ CFU/g of <i>L. acidophilus</i> Rosell-52 and <i>B. longum</i> Rosell-175 (all same cell-density)	Sachets	Stress / SI (VAS)	Unchanged
Langkamp-Henken et al., 2015 [17]	583 Healthy undergraduate students average age 20 years	Randomized double blind placebo-controlled study	6 weeks	3x10 ⁹ CFU/g of: <i>B. bifidum</i> R0071, <i>B. longum</i> ssp. <i>infantis</i> R0033 and <i>L. helveticus</i> R0052 (all same cell-density)	Capsule	Stress / SI (VAS)	Improved
Rao et al., 2009 [25]	39 Patients with CFS aged 18-65 years old	Randomized double blind placebo-controlled study	8 weeks	2.4 x 10 ⁹ CFU/g of <i>L. casei</i> Shirota 9029	Sachet	Anxiety / HAD	Improved
Simren et al., 2010 [28]	74 Adults with IBS; average age 44	Randomized, double-blind, controlled study	8 weeks	5x10 ⁹ CFU/ml of: <i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> F19, <i>L. acidophilus</i> La5, and <i>B. lactis</i> Bb12 (all same cell-density)	Milk	Anxiety / HAD	Improved
Colica et al., 2017 [27]	45 Healthy volunteers aged 20-75 years old	Prospective, randomized, placebo controlled and parallel study	3 weeks	3 x 10 ⁹ CFU/g of: <i>L. helveticus</i> R0052, and <i>B. longum</i> R0175 CNCM strain 1-3470 (all same cell-density)	Sachets	Anxiety / HAMA	Improved
Kato-Kataoka et al., 2016 [20]	47 Healthy 4th-grade medical students average age 23	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial	8 weeks	1.0x10 ⁹ CFU/ml <i>L. casei</i> Shirota 9029	Milk	Anxiety / STAI Stress / HAD	Unchanged anxiety Improved stress
Mohammadi et al., 2016 [21]	70 Healthy petrochemical workers aged 20-60 years old	Randomized double blind placebo-controlled study	6 weeks	1 x 10 ⁷ CFU/ml of: <i>B. lactis</i> BB12, <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> (all same cell-density) <i>St. thermophilus</i> (2.9 x 10 ¹⁰)	Yogurt	Anxiety and Stress / DASS	Both improved

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta al 7,2% de los niños menores de 18 años en todo el mundo. Aunque las personas con TDAH suelen tener una buena calidad de vida, algunas de ellas pueden tener dificultades para desenvolverse en la vida cotidiana. Sin un tratamiento adecuado, el TDAH puede acarrear algunas consecuencias graves, como el fracaso académico, las alteraciones sociales, los accidentes no deseados, las relaciones familiares tensas y la desorganización de la carrera profesional. Además, el TDAH es un trastorno que afecta a muchos aspectos de la vida, incluidos los económicos, psicosociales y culturales.

En los últimos años se han hecho diferentes estudios en lo que se ha podido comprobar que la microbiota de los pacientes con TDAH presenta alteraciones en su microbiota intestinal. Saber qué cepas están alteradas es esencial para buscar nuevos tratamientos con probióticos. En la siguiente tabla se muestran diferentes estudios en los que se muestran qué cepas se encuentran alteradas respecto a pacientes control.

No.	Study	Gut microbiota profiles
1	Aarts et al. [12]	Phylum: 1: Actinobacteria Order: 1: Clostridiales Family: 1: Rikenellaceae, Porphyromonadaceae Genus: 1: Bifidobacterium, Eggerthella
2	Jiang et al. [9]	Family: 1: Peptostreptococcaceae ^a , Moraxellaceae ^b , Xanthomonadaceae ^b , Peptococcaceae ^b 1: Alcaligenaceae ^a Genus: 1: Faecalibacterium ^a , Dialister ^a , Lachnoclostridium ^c , Sutterella ^b
3	Prehn-Kristensen et al. [14]	Family: 1: Neisseria, Bacteroidaceae Genus: 1: Neisseria 1: Prevotella OTU level: 1: Bacteroides OTU_7, Bacteroides OTU_577
4	Wang et al. [10]	Phylum: 1: Fusobacteria Genus: 1: Fusobacterium Species: 1: Bacteroides uniformis, Bacteroides ovatus, Sutterella stercoricanis 1: Bacteroides coprocola
5	Wan et al. [11]	Genus: 1: Odoribacter ^a , Enterococcus ^b 1: Faecalibacterium ^c , Veillonellaceae ^d Species: 1: Bacteroides caccae ^a , Odoribacter splanchnicus ^a , Paraprevotella xylophiloides ^a , Veillonella parvula ^d , Roseburia intestinalis ^d , Odoribacteraceae ^b , Enterococcaceae ^b 1: Faecalibacterium prausnitzii ^c , Lachnospiraceae bacterium ^e , Ruminococcus gnavus ^d , Ruminococcaceae ^b
6	Szopinska-Tokov et al. [13]	Genus: 1: Clostridiales_g_., Family_XII_AD3011_group, Ruminiclostridium_9, Ruminococcaceae_NK4A214_group, Ruminococcaceae_UCG_003, Ruminococcaceae_UCG_004, Ruminococcaceae_UCG_005, Ruminococcaceae_g_uncultured, Ruminococcus_2, Dialister ^a 1: Haemophilus, Phascolarctobacterium ^a

Obesidad

La dieta occidental, caracterizada por un gran consumo de productos procesados, grasas saturadas, azúcares y un bajo contenido en fibra, junto con un estilo de vida cada vez más sedentario ha generado que se tripliquen los niveles de obesidad. Como ya se explicó en el tema de metabolismo la microbiota intestinal en la obesidad es una buena diana terapéutica. Existen muchísimos estudios en los que se han empleado probióticos, prebióticos o simbióticos para tratar de mejorar esta enfermedad. En la siguiente tabla se resumen algunos de los estudios en los que se han empleado simbióticos para tratar la obesidad.

Table 1. Detailed summary of the selected studies included in the revision.

Author	Year, Country	Population	Design	Intervention	Control	Strains & Doses	Inter Period	Results
Kadooka et al. [23]	2010, Japan	n = 57 n(IC) = 43 n(CG) = 44 Adults (male and female) Visceral fat 81.2-178.5 cm ² BMI: 24.2-30.7 kg/m ² Age: 33-63 years	Multi-center RCT-DB	200 g/day of fermented milk	200 g/day of fermented milk without <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (5 × 10 ⁸ CFU/100 g)	12 weeks	Body weight, BMI, waist and hip circumferences decreased significantly (p ≤ 0.001). In the active group the visceral and abdominal subcutaneous fat areas decreased significantly (p ≤ 0.01)
Omar et al. [24]	2013, Canada	n = 28 n(IC) = 14 n(CG) = 14 Adults (male and female) BMI: 25-32 kg/m ² Age: 18-60 years	Cross-over RCT-DB	(i) Yogurt with probiotic 1 (ii) Yogurt with probiotic 2 Both groups were put on diet	Control yogurt	(i) 100 g of control yogurt + 10 g of 1.39 × 10 ⁸ CFU microencapsulated BSI-active <i>Lactobacillus acidophilus</i> (ii) 100 g of control yogurt + 10 g of 1.08 × 10 ⁸ CFU microencapsulated FAE-active <i>Lactobacillus fermentum</i>	13 weeks	No significant differences in body weight were observed at baseline or endpoint across the three treatments. Significant reductions in total fat mass by 3% from baseline (p = 0.05)
Sanchez et al. [25]	2013, Canada	n = 125 n(IC) = 62 n(CG) = 63 Healthy adults (male and female) BMI: 29-41 kg/m ² Age: 18-55 years	RCT-DB	2 capsules/day of probiotic + moderate restriction of energy in the first 12 weeks followed by 12 weeks of maintenance	Placebo	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> CGMCC1.3724 (LPR) (1.62 × 10 ⁸ CFU) with 300 mg of one mix of oligofructose and inulin (70:30, vv)	24 weeks	No significant reduction in weight among the comparison groups. Significant interaction between sex and intervention. Weight loss in female in the intervention group was significantly higher than those of placebo group (p = 0.02)
Safavi et al. [26]	2013, Iran	n = 70 n(IC) = 29 n(CG) = 27 Healthy children and adolescents BMI: ≥85th percentile	RCT-TB	1 capsule/day of the synbiotic	Placebo of maltodextrin	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> and <i>Lactobacillus bulgaricus</i> of human origin with prebiotics (fructo-oligosaccharides), vitamins A, C and E. Every capsule contained 2 × 10 ⁸ CFU of probiotic bacteria	8 weeks	The decrease in the z scores of the BMI (p = 0.002), waist circumference (p ≤ 0.0001) and the waist-to-hip ratio (p ≤ 0.0001) were significantly higher in the synbiotic group than in the placebo group
Kadooka et al. [27]	2013, Japan	n = 210 n(IC) = 140 (69/71) n(CG) = 70 Healthy adults (male and female) Average BMI 27 kg/m ² and with large areas of visceral fat (80.2-187.8 cm ²) Age: 25-60 years	Multi-center RCT-DB	200 g/day of milk fermented with strains of probiotics to different levels. Participants maintained their life style, including diet and exercise	200 g fermented milk without probiotic	Starter cultures: lactic acid bacteria (<i>Streptococcus thermophilus</i> and <i>Lactobacillus delbrueckii</i> spp.) and cells of <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (LG2055) to levels of 10 ⁷ , 10 ⁸ (CFU/g)	12 weeks	Significant decrease in the areas of visceral fat, BMI, waist and hip circumference (p ≤ 0.01) in the groups with doses of 10 ⁷ and 10 ⁸ (CFU/g) at weeks 8 and 12
Zarrati et al. [28]	2014, Iran	n = 75 n(IC) = 25/25 n(CG) = 25 Healthy adults with overweight or obesity BMI > 25 kg/m ² Age: 20-50 years	RCT-DB	(i) Low calorie diet with probiotic yogurt (200 g/day) (ii) Consumption of the same probiotic yogurt (200 g/day) without the diet low in calories	Low calorie diet with regular yogurt consumption (200 g/day)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5, <i>Bifidobacterium</i> BB12 and <i>Lactobacillus casei</i> DN001 10 ⁸ CFU/g	8 weeks	A reduction in the BMI, percentage of fat and leptin level, which was more evident in the groups that received the weight loss diet with probiotic yogurt. Significant differences in weight, BMI and waist circumference between groups (p = 0.001)

Alzheimer, Parkinson y deterioro cognitivo leve

Las enfermedades neurodegenerativas son un conjunto heterogéneo de trastornos caracterizados por la degeneración progresiva de la estructura y la función del SNC o del sistema nervioso periférico. Estas enfermedades relacionadas con la edad son cada vez más comunes, en parte porque la población de edad avanzada ha aumentado en los últimos años. Las enfermedades neurodegenerativas más comunes son la enfermedad de Alzheimer (AD) y la enfermedad de Parkinson (PD). El deterioro cognitivo leve (MCI) se considera una etapa previa a la AD. Estas enfermedades afectan principalmente a personas que envejecen y progresan de

forma constante debido al aumento de la pérdida de neuronas específicas en el cerebro.

En los últimos años, varios estudios han constatado los efectos antiinflamatorios de los probióticos. Existen muchos estudios preclínicos que indican que los probióticos podrían tener un papel relevante en el tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo, todavía existen muchas inconsistencias. En la siguiente tabla se muestran resultados de estudios realizados tanto en AD como en MCI en humanos.

References	Study design	N	Diagnostic criteria	Age (M ± SD)		Sex ratio (M/F)		Type of Probiotics	Duration (weeks)	Dose	Primary outcome	Secondary outcome
				PRO	CON	PRO	CON					
Akbari et al. (2016)	Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial	60	AD(NINDS-ADRDA criteria)	77.67 ± 2.62	82.00 ± 1.69	6/24	6/24	Multiple (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus fermentum)	12	8 × 10 ⁹ (CFU/g)	MMSE	TAC GSH MDA hs-CRP NO
Agahi et al. (2018)	Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial	48	AD (NINDS-ADRDA criteria)	79.70 ± 1.72	80.57 ± 1.79	7/18	10/13	Multiple (Lactobacillus fermentum, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum)	12	3 × 10 ⁹ (CFU/d)	TYM	TAC GSH MDA NO
Tamtaji et al. (2019a)	Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial	90	AD (NINDS-ADRDA criteria)	76.2 ± 8.1	78.5 ± 8.0	/	/	Multiple (Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum)	12	6 × 10 ⁹ (CFU/d)	MMSE	TAC GSH MDA hs-CRP NO
Kobayashi et al. (2019)	Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial	121	Subjective memory complaints (MMSE, 22-27)	61.5 ± 6.83	61.6 ± 6.37	30/31	30/30	Sole (Bifidobacterium breve A1)	12	>2.0 × 10 ¹⁰ (CFU/d)	RBANS MMSE	hs-CRP
		44	MCI (RBANS <41)					Sole (Bifidobacterium breve A1)	12	>2.0 × 10 ¹⁰ (CFU/d)	RBANS MMSE	
Hwang et al. (2019)	Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial	100	MCI (DSM-5)	68.0 ± 5.12	69.2 ± 7.00	20/30	14/36	Sole (Lactobacillus plantarum C29)	12	>1.0 × 10 ¹⁰ (CFU/d)	VLT ACPT DST	
Xiao et al. (2020)	Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial	80	MCI (MMSE ≥22)	61.3 ± 7.7	60.9 ± 6.9	19/21	20/20	Sole (Bifidobacterium breve A1)	16	>2.0 × 10 ¹⁰ (CFU/d)	RBANS	JMCIS

PRO, probiotics group; CON, control group; AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment; NINDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition; CFU, colony-forming units; MMSE, Mini-Mental State Examination; TAC, total anti-oxidant capacity; GSH, total glutathione; MDA, malondialdehyde; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; NO, nitric oxide; TYM, test your memory; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; VLT, verbal learning test; ACPT, auditory continuous performance test; DST, digit span test; JMCIS, Japanese version of the MCI Screen.

En la siguiente tabla se muestran resultados de estudios realizados con probióticos en la enfermedad de Parkinson:

Study	Study design	N	Diagnostic criteria	Age (M ± SD)		Sex ratio (M/F)		Type of Probiotics	Duration (weeks)	Dose	Primary outcome	Secondary outcome	Main findings
				PRO	CON	PRO	CON						
Georgescu et al. (2016)	Randomized Double-blind Placebo- Controlled Trial	40	PD (modified Hoehn-Yers scale)	69.80 ± 5.64	75.65 ± 9.66	/	/	Multiple (Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis)	12	120 mg/d	Abdominal pain; Bloating; Constipation	Non-motor symptoms	Treatment with probiotics could improve abdominal pain and bloating as much as with trimebutine, but less for constipation with incomplete evacuation, where trimebutine showed better results.
Barichella et al. (2016)	Randomized Double-blind Placebo- Controlled Trial	120	PD (UK Brain Bank criteria and Rome III criteria)	71.8 ± 7.7	69.5 ± 10.3	41/39	24/16	Multiple (Streptococcus salivarius subsp thermophilus, Enterococcus faecium, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum)	4	2.5 x 10 ¹¹ (CFU/d)	CBMs	3 or more CBMs; CBMs during weeks 3 and 4; stool frequency; stool consistency; the frequency of laxative use; satisfaction with treatment	The consumption of a fermented milk containing multiple probiotic strains and prebiotic fiber was superior to placebo in improving constipation in patients with PD.

Bibliografía:

- Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Feb 20; 16:14. doi: 10.1186/s12991-017-0138-2. Erratum in: *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Mar 7; 16:18. PMID: 28239408; PMCID: PMC5319175.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;18(9):649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6. Epub 2021 May 4. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun 15;: PMID: 33948025; PMCID: PMC8387231.
- Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C, Williams S, Stanley D, Irwin C. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur J Clin Nutr*. 2019 Jan;73(1):24-37. doi: 10.1038/s41430-018-0135-9. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29581563.
- O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol*. 2017 Apr 25; 2:17057. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.57. PMID: 28440276.

5. Vitellio P, Chira A, De Angelis M, Dumitrascu DL, Portincasa P. Probiotics in Psychosocial Stress and Anxiety. A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020 Mar 13;29(1):77-83. doi: 10.15403/jgld-352. PMID: 32176751.
6. Sukmajaya AC, Lusida MI, Soetjipto, Setiawati Y. Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Gen Psychiatry.* 2021 Feb 16;20(1):12. doi: 10.1186/s12991-021-00330-w. PMID: 33593384; PMCID: PMC7888126.
7. Álvarez-Arraño V, Martín-Peláez S. Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021 Oct 17;13(10):3627. doi: 10.3390/nu13103627. PMID: 34684633; PMCID: PMC8540110.