

Microbiota y probióticos en salud y enfermedad

“En la tierra no vivimos en la era del hombre o de los humanos, vivimos hoy, y siempre, en la era de la bacterias”.

Stephen Jay Gould (1941-2002).

Dra. María Rosa Cruells Álvarez

Médica Gastroenteróloga. Ex-Profesora Adjunta de Gastroenterología
Facultad de Medicina. Universidad de la República.
Seguro Americano. Asociación Española. Montevideo, Uruguay.



Resumen: Desde su origen, la humanidad ha vivido en relación con distintos organismos: virus, bacterias, parásitos y hongos. Esta convivencia ha sido generalmente en armonía ya que los microorganismos ejercen sobre nosotros importantes funciones metabólicas e inmunológicas. Estos agentes convivientes son lo que hoy denominamos microbiota, que se encuentra presente en todos los tejidos superficiales (piel y mucosas) y constituye un ecosistema que desempeña un rol muy importante en nuestra salud.

El estado de salud y enfermedad depende de la exposición del hombre a diferentes microorganismos. Con ellos puede desarrollarse en salud una convivencia transitoria o permanente (colonización), o producirse la aparición de la enfermedad.

Muchas enfermedades, incluso no infecciosas y con origen autoinmune, tienen relación con la microbiota. El conocimiento de la interacción microbiota-hombre es un tema de interés creciente con aplicabilidad clínica cada vez mayor en el área terapéutica.

Palabras clave: probióticos, microbiota, microbioma humano, enfermedades digestivas

Abstract: Since its inception, mankind has lived in relation to different organisms: viruses, bacteria, parasites and fungi. This coexistence has been generally in harmony since microorganisms have on us important metabolic and immune functions. These agents cohabitants are what today we call microbiota and it is present in all the superficial tissues (skin and mucous membranes). This ecosystem plays an important role in our health.

The State of health and disease depends on the exposure to different microorganisms. They can develop in health, transient or permanent coexistence (colonization), or allow the appearance of the disease.

Many diseases, including non-infectious and autoimmune origin, relate to the microbiota. The knowledge of the microbiota- man interaction is a topic of growing interest with clinical applicability growing in the therapeutic area.

Keywords: probiotics, microbiota, human microbiome, digestive diseases

Introducción

La microbiota intestinal (MB) es un complejo ecosistema en el que conviven más de **400 tipos de bacterias, de modo que existen 10 bacterias por cada célula humana**. Es la flora microbiana normal comensal de un individuo con la que convive en relación de **simbiosis** ⁽¹⁾. Estas bacterias, pueden producir sustancias benéficas o perjudiciales para el hombre.

La flora benéfica protege al intestino de la proliferación de la patógena. Incluso algunas veces bacterias benéficas

E-mail: marocruells@gmail.com

se expresan como perjudiciales, cuando cae la resistencia del huésped ⁽²⁾.

La complejidad y cantidad de la flora bacteriana aumenta a lo largo del tubo digestivo en sentido distal, siendo el colon el albergue principal de las mismas. Allí habitan **100.000 millones de bacterias** que representan el 90% de las bacterias de nuestro cuerpo ^(2,3,4,5,6). (ver Gráfico 1)

Son múltiples los factores que inciden sobre la microbiotas:

- factores genéticos,
- factores fisiológicos,
- estilo de vida,

- alimentación,
- estrés,
- medio ambiente,
- uso de antibióticos u otros fármacos.

La diversidad y carga genética del microbioma es 100 veces superior al genoma humano completo. Cada individuo es huésped de un perfil bacteriano casi irreproducible. Cada hombre posee en común con el resto de la especie, tan sólo la mitad de los genes microbianos intestinales (300 mil). Esta característica, junto con la colonización inicial durante el nacimiento, hacen a la microbiota tan única como el ADN o las huellas dactilares⁽⁷⁾.

Conocimientos recientes sugieren que la flora intestinal humana pese a su heterogeneidad, puede agruparse de acuerdo a su simbiosis en 3 grandes géneros, llamados **enterotipos**:

- Tipo I: **Bacteroides** (Bacilos Gram negativos, anaeróbicos con tolerancia al oxígeno, movilidad variable, comensales, patógenos oportunistas),
- Tipo II: **Prevotella** (Bacilos Gram negativos, anaeróbicos, no esporulados pleomórficos e inmóviles, frecuentes en la biota oral) y
- Tipo III: **Ruminococcus** (bacterias anaerobias, Gram positivas, división firmicutes, de la clase de los clostridium).

Dentro de la microbiota, el 98% de los genes identificados pertenecen a especies bacterianas siendo los géneros más abundantes **Bacteroidetes** (enterotipo I), **Faecalibacterium** (enterotipo III) y **Bifidobacterium** (probiótico). La relación interindividual de cada uno es muy variable^(7, 8).

Estudios preliminares como el *Proyecto MetaHit*, financiado por la Unión Europea, sugieren vínculos entre los enterotipos y distintos patrones dietéticos. Así, el enterotipo I se relacionaría con dietas ricas en proteínas y grasas en tanto el genotipo II lo haría con dietas ricas en hidratos de carbono⁽⁷⁾.

Algunas de estas especies bacterianas nos ayudan a prevenir enfermedades. Louis Pasteur fue el primero que propuso que los animales no podían vivir en ausencia de microorganismos. Cada vez más, *tener una flora intestinal estable y equilibrada es el primer paso hacia la salud*^(6, 9, 10).

Estos conocimientos han abierto un camino interesante en dos áreas, investigación microbiana y terapéutica. Si bien queda mucho por avanzar, actualmente es posible modular la microbiota a través de la introducción de especies bacterianas específicas en los alimentos. Son los llamados alimentos funcionales^(1, 5, 11, 12) que ejercen un doble papel, nutritivo y terapéutico por su capacidad de restablecer y/o mantener la microbiota normal.

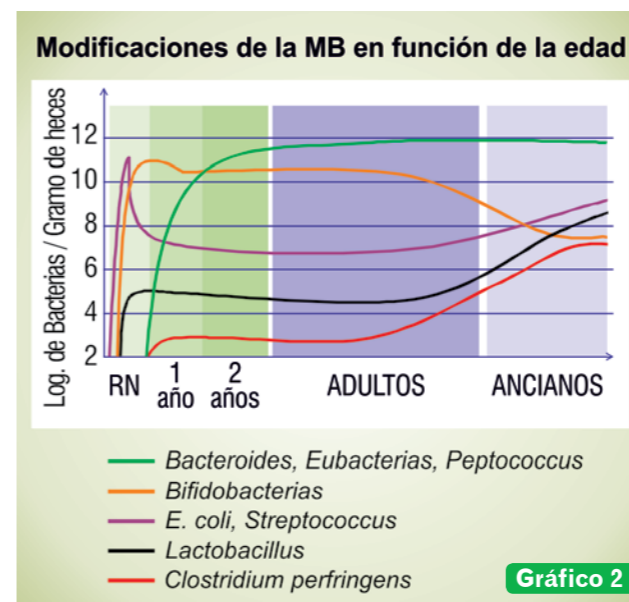
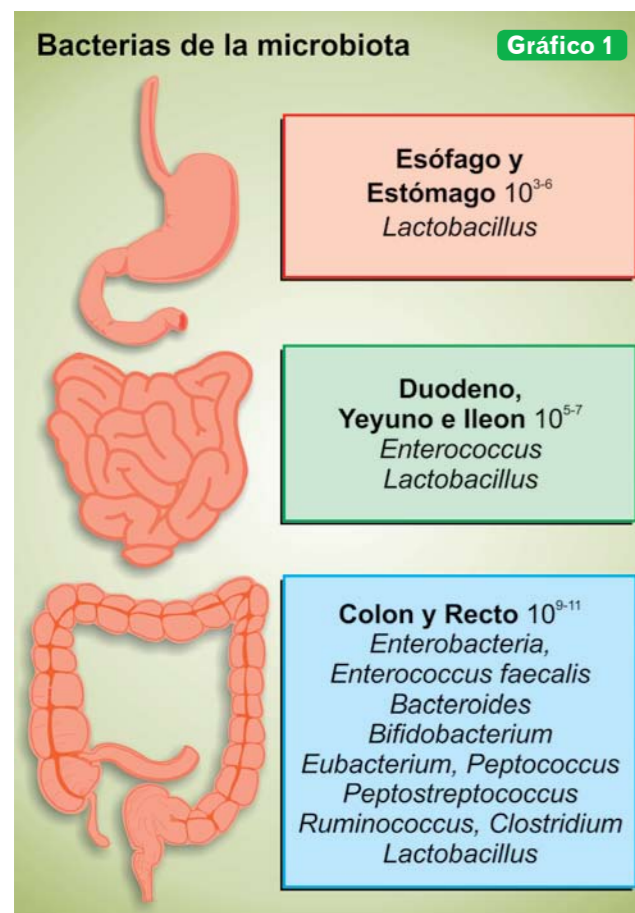
Evolución de la microbiota intestinal

La microbiota es un fenómeno dinámico, cambiante en las diferentes etapas de nuestra vida.

Antes del parto el feto crece y se desarrolla in útero en un ambiente casi estéril^(4, 5, 11). Con la ruptura de las membranas, queda expuesto a los microorganismos maternos (biota vaginal e intestinal) y del medio ambiente que ingresan por su boca y nariz. Es el comienzo de la colonización del ser humano por bacterias en búsqueda del microbioma propio. El intestino se transforma rápidamente en las primeras 24 horas de un ambiente aeróbico a uno anaeróbico^(4, 5, 7, 11).

Durante la primera semana de vida, las enterobacterias y los streptococcus alcanzan las concentraciones más elevadas. Sin embargo la primera diferencia en la colonización del neonato (RN), dependerá de que haya nacido por parto (RNP) o cesárea (RNC). Es así que a los 4-6 días de vida, los RNP, están ya colonizados por bacterias anaerobias, frente al 9% de los RNC⁽⁵⁾. Esto hace entendible que *el desarrollo e inmunidad del recién nacido por parto sea superior* al del RNC en las etapas iniciales de la vida.

En esos primeros días, la microbiota es inestable y su composición dependerá también del tipo de alimentación. La leche materna aporta bacterias comensales para el intestino del neonato que es rápidamente colonizado por microorganismos anaerobios facultativos (*Escherichia coli* y *Streptococcus spp.*). No ocurre lo mismo en el niño que recibe fórmulas sustitutas. Así, alrededor del décimo día, las bifidobacterias predominan en los



lactantes, mientras que la microbiota es muy compleja y heterogénea en los niños alimentados con formulaciones sólidas⁽⁵⁾. Esto hace que sean *más frágiles y susceptibles a las infecciones*.

Durante el primer mes, *Bifidobacterias* y *Escherichia coli* son las predominantes, seguidas por *Lactobacillus*, *Bacteroides* y bacterias Gram positivas, todas ellas en las mismas proporciones.

Después del primer año, ésta relación se invierte y la microbiota intestinal del niño se parece cada vez más a la del adulto siendo los principales grupos de bacterias: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, estreptococos no hemolíticos, enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia* y *Pseudomona aeruginosa*) y *Bifidobacterium spp.* En esta etapa sólo podrá experimentar cambios relativamente pequeños. (ver Gráfico 2)

Funciones de la microbiota

La microbiota desarrolla funciones muy importantes para el ser humano. Los gérmenes involucrados son diferentes en cada hábitat y cumplen roles variables dentro de las patologías de cada sector. (ver Gráfico 1 y 2)

El cuerpo humano está cubierto por 2 metros cuadrados de piel, en tanto **el tubo digestivo con sus 250 m² de superficie** es la principal zona de contacto y defensa del organismo frente a agentes externos^(8, 9, 13). El metabolismo de sus integrantes junto con diversos factores fisiológicos (*peristaltismo intestinal*, *pH del medio*, *actividad enzimática endógena* y *velocidad de recambio celular epitelial*), lo definen como un órgano que incide directamente en el mantenimiento de la homeostasis del ser humano.

Entre las funciones de la microbiota intestinal se destacan:

- 1. Funciones metabólicas**, degradación de material no digerible de la dieta, regulación del almacenamiento de energía, biotransformación de xenobióticos, síntesis de vitaminas esenciales y aumento de absorción de minerales. En este sentido, las proteínas codificadas por las bacterias participan en más de 20.000 funciones biológicas (metabolismo de los hidratos de carbono, síntesis de aminoácidos y de colágeno) y de expresión genética a través de actividad ADN o ARN polimerasa y ATP sintetasa^(5, 7). Representan mecanismos de auto-perpetuación ya que determinan la autonomía bacteriana y su simbiosis con el huésped (replicación, adherencia a la mucosa y aprovechamiento de nutrientes).
- 2. Funciones de defensa** con actividad antimicrobiana, protegiéndonos frente a agentes infecciosos y a proliferación de especies microbianas con potencial patógeno y reforzando la Barrera mucosa.
- 3. Modulación del sistema inmune**, la función de defensa depende de 3 factores: la barrera mucosa (BM), el sistema inmune asociado (tejido linfóide asociado al intestino, GALT) y la interacción entre los propios microorganismos (residentes y en tránsito)⁽⁵⁾.

La barrera mucosa está formada por los componentes estructurales y funcionales de la mucosa intestinal. Las *mucinas* son glicoproteínas que integran el moco y permiten la adhesión de las bacterias a sitios específicos. Al mismo tiempo los propios agentes bacterianos regulan gran parte de su producción.

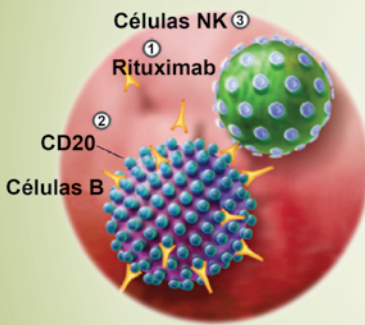
Las bacterias comensales y los probióticos se encargan de mantener y restablecer la permeabilidad de la BM, reforzando las uniones intercelulares y estimulando la proliferación celular. Ejercen además un mecanismo de defensa adicional que auto-perpetúa la producción de sustancias antimicrobianas llamadas *defensinas*.

Los agentes microbianos patógenos producen enfermedad alterando la permeabilidad intestinal y desarrollando mecanismos de resistencia a la BM.

El GALT es considerado el principal órgano inmunológico del organismo (*linfocitos del epitelio* y *lámina propia*, *nódulos linfáticos mesentéricos*, *placas de Peyer*). Este tejido y la pared epitelial, poseen receptores (toll-like receptors) capaces de diferenciar entre microbiota normal y patogénica. Se supone que estos gérmenes generan señales antigénicas diferentes, desencadenantes de diversas respuestas como por ejemplo, la inflamatoria. Estas señales serían responsables de inducir y perpetuar respuestas inmunológicas.

El GALT además, al enfrentarse a agentes exógenos inicia la respuesta inmune a través de la producción de mediadores celulares (inmunoglobulinas o citoquinas). Es así que una de las primeras respuestas defensivas de la BM frente a patógenos, es la producción de Inmunoglobulina A. Existe evidencia de que la maduración de la inmunidad humoral en el neonato, promoviendo la aparición de células productoras de Inmunoglobulinas A y M, dependen de la colonización intestinal⁽⁵⁾.

Figura 1



Funciones de la microbiota

- **DEFENSA.** Péptidos antibacterianos. Inhibe Gram (-). Sustancias antisépticas. Inactiva sustancias tóxicas
- **METABOLICAS.** Síntesis de vitaminas K, B₁₂, ácido fólico e isopropanoides. Desarrollo de microvellosidades y protección estructural. Absorción de monosacáridos y AG CC. Metabolismo y almacenamiento de AG complejos. Metabolismo proteico y péptidos. Conjugación de sales biliares.
- **TROFICAS.** Competencia bacteriana por el sitio de unión epitelial
- **INMUNES.** Inmunoglobulinas. Citoquinas. Natural Killer

Las *citoquinas* son glicoproteínas necesarias para la inmunorregulación y juegan un rol importante en la respuesta inflamatoria. Para ejercer su acción deben unirse a receptores muy específicos y sensibles que se encuentran en escaso número en la superficie de las células diana. Aunque la cantidad de citoquina que se adhiere es pequeña, se genera una respuesta celular máxima⁽¹³⁾. Están formadas por un grupo heterogéneo de sustancias (*monocinas, linfocinas, interleucinas, hematopoyetinas, factor estimulante de colonias, factor de crecimiento tumoral*) con funciones muy variadas que se ejercen a través de vías de señalización específicas. Unas favorecen las uniones intercelulares, otras estimulan la producción de proteasas y reactantes de fase aguda, inducen o inhiben la división celular y son capaces de provocar la lisis celular programada (apoptosis). Permiten dirigir las células hacia sitios específicos donde se origina el fenómeno inflamatorio y/o la fiebre (especialmente interleucinas 1 y 6)⁽¹³⁾.

Probióticos, prebióticos, simbióticos y microbiota

La microbiota es modificable a través de la introducción de agentes bacterianos con efecto pro o antibiótico.

Probiótico significa a favor de la vida. Son microorganismos que administrados en cantidades apropiadas, tienen efectos benéficos para la salud. Deben ser habitantes normales del intestino, no patogénicos ni toxigénicos y ser capaces de sobrevivir a los cambios de pH fisiológicos (Ver Figura 1). Son bacterias Gram positivas, mayorita-

riamente firmicutes, clasificadas en *lactobacilos, bifidobacterias, estreptococos, algunas cepas de enterococos y levaduras* como el *Saccharomyces boulardii*.

Tienen varios mecanismos de acción por lo que ejercen 4 tipos de funciones: *inmunomoduladoras, antimicrobianas, metabólicas y homeostáticas*.

Pueden administrarse bajo forma de bacterias vivas o atenuadas, siendo más efectivas las primeras. Sin embargo en situaciones especiales como la inmunosupresión, la administración de agentes atenuados es de menor riesgo. Se ha reportado bacteriemia o fungemia tras la administración de probióticos (*Saccharomyces boulardii*)^(1, 10, 14).

Para evaluar el riesgo de complicaciones por uso de probióticos en la clínica, Carrillo y colaboradores han definido criterios específicos:

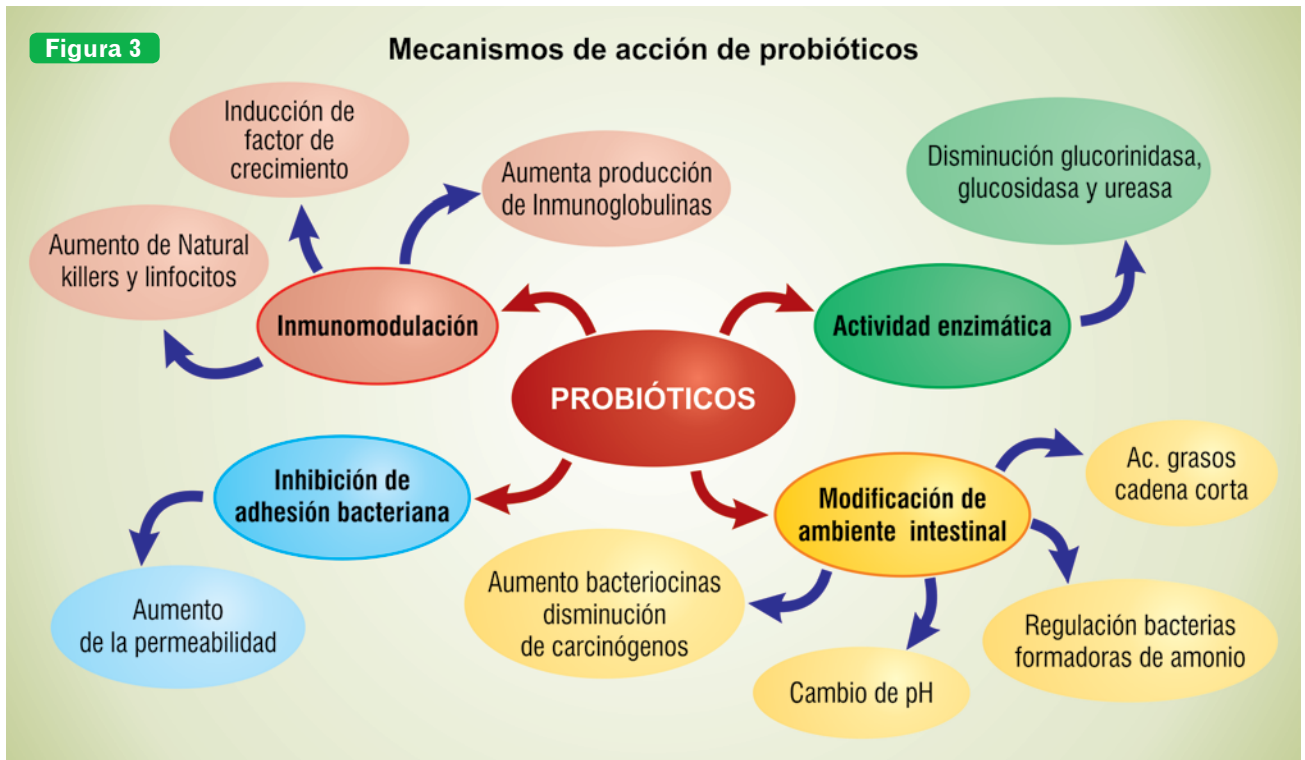
1. Criterios *mayores* dados por inmunodeficiencia severa y la prematurez.
2. Criterios *menores* como la presencia de vía venosa central, administración de probióticos por yeyunostomía, uso concomitante con antibióticos de amplio espectro con resistencia conocida del probiótico, enfermedad valvular cardíaca, probióticos con alta capacidad de adhesión a la mucosa intestinal o patogenicidad conocida, barrera intestinal incompetente⁽¹²⁾.

Los efectos terapéuticos de los probióticos se pueden ejercer a distintos niveles, es decir que no son generalizados sino dosis y cepa dependientes. Algunos actúan a nivel de la luz intestinal interactuando con la microbiota; otros sobre la BM y el sistema inmunológico que ella

Figura 2

¿Qué se necesita para ser un probiótico?

1. No ser patógeno ni toxigénico
2. Viabilidad durante el almacenamiento y la utilización
3. Debe sobrevivir y metabolizarse en el intestino
4. Persistir y colonizar el intestino
5. Tener efectos sobre la salud documentados
6. Tener antagonismo bacteriano
7. Propiedades de inmunomodulación
8. Ser de origen humano
9. Ser capaz de adherirse a la mucosa
10. Producción de bacteriocinas
11. Ser resistentes a antibióticos antimicrobianos



representa y los últimos sobre el sistema inmunológico sistémico y el cerebro ⁽¹⁵⁾.

Los **prebióticos** son constituyentes normales de un alimento, que se caracterizan por ser no digeribles y por promover el crecimiento y establecimiento de gérmenes benéficos para la flora intestinal. Existen ejemplos de uso frecuente de los mismos y son: *Fructooligosacáridos (FOS)*, *Galactooligosacáridos (GOS)*, *Inulina*, *Transgalacto-oligosacárido (TOS)*, *lactulosa*, *plantagoovata*, *pectina*, *betaglucano*, *fibra de cebada*, *goma guar hidrolizada*, *almidón resistente* ^(2, 12).

Los **simbióticos** son una mezcla de prebióticos y probióticos que ejercen un efecto en el huésped ^(2, 12).

Rol de la microbiota en diferentes enfermedades digestivas

Cada día son más las enfermedades que se asocian a cambios en la composición de la microbiota. Nuevas investigaciones permitirán conocer los efectos específicos de cada cepa, individualizando la aplicabilidad a cada enfermedad.

En cuanto a la dosis, se estima que la concentración de probióticos que deben llegar viables al intestino para generar un efecto beneficioso es $\geq 10^6$ UFC (unidades formadoras de colonias)/ml en el intestino delgado y $\geq 10^8$ UFC/g en el colon.

La medicina de hoy, manipulando la composición de la microbiota, es capaz de actuar sobre distintas patologías, tanto en niños como en adultos.

Diarrea aguda asociada a antibióticos (DAAA)

Es la que aparece en el curso de un tratamiento antibiótico sin que exista otro agente causal asociado. Puede hacerlo tan temprano como en las primeras dos horas luego del inicio del fármaco o tan tarde como dos meses después. Cualquier antibiótico puede ocasionarla, en particular aquellos que actúan sobre anaerobios. El riesgo es más alto con *aminopenicilinas*, sola o asociada a clavulánico; *cefalosporinas* y *clindamicina*.

La incidencia es mayor en el niño, pacientes hospitalizados y en los adultos mayores y no parece relacionarse con la vía de administración. Estos últimos representan una población endeble. Su mayor susceptibilidad se relaciona con modificaciones de la microbiota intestinal con disminución cuali y cuantitativa en especies de bifidobacterias, asociadas a un aumento de los anaerobios facultativos ^(1, 10, 16).

El *Clostridium difficile* es el más comúnmente asociado a la DAAA (10-20%). Este germen forma parte de la flora intestinal normal y está presente en el 3% de las personas sanas adultas y 66% de los niños. Es una bacteria Gram positiva. Cuando disminuyen los microorganismos Gram negativos normales de la microbiota, por lo general secundario al uso de antibióticos, existe un sobrecrecimiento del anterior así como también de otros gérmenes como *Sthaphylococcus*, levaduras y hongos ⁽¹⁶⁾.

La evolución de las DAAA es variable, pudiendo ir desde un cuadro benigno hasta una presentación grave con riesgo vital como la colitis pseudomembranosa ^(5, 14, 16).

Los antibióticos producen diarrea osmótica porque alteran la microbiota intestinal perturbando el metabolismo de los carbohidratos y la actividad antimicrobiana del colon. Al mismo tiempo hay algunos como la *eritromicina* y el *ácido clavulánico*, que además aumentan la motilidad intestinal, empeorando la aparición y curso de la diarrea ⁽¹⁶⁾.

Existe evidencia de que el uso de diferentes cepas de probióticos, reducen la severidad y duración de la DAAA tanto en niños como en adultos. Sin embargo *se puede prevenir la aparición de esta complicación con la administración precoz de probióticos hasta en un 80%* ^(1, 10, 14).

Por tanto en DAAA lo recomendable es la co-administración del probiótico-antibiótico. Siempre se deben evaluar cuidadosamente aquellos pacientes de alto riesgo, según los criterios de Carrillo.

Diarrea aguda infecciosa (DAI)

Existe evidencia de la efectividad de los distintos probióticos en la prevención y tratamiento de esta entidad. Pese a su variabilidad, son seguros y comparten mecanismos de acción; estimulando al sistema inmune, compitiendo con los patógenos por el receptor en la pared intestinal y elaborando sustancias antimicrobianas. La eficacia de las diferentes presentaciones comerciales de probióticos en el tratamiento de niños con diarrea aguda moderada varía según las bacterias utilizadas en su constitución ^(1, 14, 17).

Su mayor eficiencia se ha demostrado en las DAI de origen viral, especialmente por rotavirus. En niños, administrados precozmente (24-48 hs) y por un lapso no menor de 5-10 días, reducen la duración y severidad de la enfermedad y acortan la hospitalización en un día. De este modo disminuye la morbimortalidad infantil y conlleva menores gastos en salud facilitando el precoz reintegro laboral de los adultos responsables. El uso de probióticos en el tratamiento de la DAI no suple sino que *complementa* a las soluciones de rehidratación oral ^(1, 7, 18).

Los probióticos no han demostrado utilidad en las DAI provocadas por gérmenes entero-invasores ^(1, 8, 10).

Diarrea del viajero

Es una diarrea aguda que afecta principalmente a los turistas de países desarrollados que visitan lugares con malas condiciones de higiene. En esta situación los probióticos son capaces de reducir a la mitad la incidencia de esta entidad.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

La EII se caracteriza por inflamación crónica a partir de una activación anormal del sistema inmune asociado con el intestino. Existe en estos enfermos una *disbiosis*, con una *inversión del índice firmicutes/bacteroidetes* asociado a un aumento de proteobacterias.

En pacientes con Enfermedad de Crohn, inclusive en aquellos operados en los que existe una recurrencia de

la enfermedad, se ha observado una disminución en el número de Firmicutes, especialmente *Faecalibacterium prausnitzii* y de distintos grupos de *Clostridium clusters*. En paralelo existe aumento de enterobacterias: algunas cepas de *Escherichia coli* y *Ruminococcus*. El microbioma de estos pacientes muestra 25% menos genes que el sujeto sano y una reducción del número de proteínas bacterianas ⁽¹⁷⁾.

Esto no se ha visto en los pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica (CUC), en los que existe una reducción del número de lactobacilos en general, con alto número de enterobacterias y bacterias reductoras de sulfato (proteobacterias y peptococos) ⁽¹⁷⁾.

Por tanto, la Colitis Ulcerosa Crónica y la Enfermedad de Crohn, son enfermedades multifactoriales en las que se involucran factores genéticos, inmunológicos, infecciosos, ambientales y de la microbiota. Ambas comparten un microbioma con profundas alteraciones y una reducción en sus funciones inmunomoduladoras ⁽¹⁷⁾.

Por lo antes mencionado, hay evidencias a favor del uso de probióticos para evitar la pouchitis y las recidivas post-cirugía ^(17, 19).

En las formas leves a moderadas de CUC, *algunos probióticos pueden ejercer el mismo efecto que la mesalazina* en inducir y mantener la remisión ⁽¹⁹⁾.

El efecto *antiinflamatorio* de los probióticos se ejerce a través de varios mecanismos:

- desplazando bacterias patógenas por competición del sitio de unión epitelial,
- inhibición del crecimiento bacteriano y muerte por cambios de pH y elaboración de sustancias antimicrobianas,
- estimulando la producción de ácidos grasos de cadena corta y
- modulando la respuesta inmune de la mucosa intestinal.

Síndrome de Intestino Irritable (SII)

Aunque se desconoce íntimamente la fisiopatología, hay datos que lo relacionan con la microbiota intestinal, siendo ésta diferente a la de los individuos sanos. El dolor presente en esta patología tiene relación en una tercera parte de los casos con procesos infecciosos gastrointestinales y se ha observado también en una alta proporción de estos pacientes, cuadros compatibles con sobre crecimiento bacteriano.

La distensión abdominal y flatulencia constituyen un indicador frecuente en la práctica diaria. Estos síntomas y el dolor mejoran con el uso de probióticos ⁽¹⁹⁾.

Colopatía diverticular

Al igual que en el SII, en las EII y otras, existe en la diverticulosis un sobrecrecimiento bacteriano intestinal que altera la microbiota, la permeabilidad de la mucosa, la inmunomodulación y favorece la aparición de citoquinas proinflamatorias.

Intolerancia a la Lactosa (IL)

Afecta al 70% de la población mundial y un alto porcentaje son ancianos.

La lactosa llega sin digerir al colon (por falta de lactasa en el intestino delgado). A ese nivel es fermentada por la flora intestinal, con la consiguiente producción de agua, ácidos grasos y gases. Ello explica los síntomas acompañantes de diarrea, dolor y/o distensión abdominal.

Las causas de IL incluyen alteración en la mucosa intestinal (Crohn), infección por bacterias o parásitos, el SII, y posiblemente una alteración en la composición de la microbiota.

El uso de algunos probióticos mejora la digestión de la lactosa y consiguientemente los síntomas. Su mecanismo de acción es a través de aumentar la actividad de lactasa en el delgado (a través de bacterias productoras de ácido láctico y acético) y la fermentación de azúcares (lactosa) ^(17, 19).

Úlcera gastroduodenal e infección por *Helicobacter pylori* (Hp)

Los factores etiológicos más importantes de la úlcera gastroduodenal son el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la infección por Hp.

El Hp debilita la barrera mucosa del estómago y duodeno y permite que el ácido afecte directamente a la mucosa gastroduodenal.

El Hp puede sobrevivir en el estómago por ser capaz de elaborar enzimas neutralizantes del ácido y su forma helicoidal posibilita la penetración y ruptura de la mucosa.

En pacientes con úlcera gastroduodenal existe una deficiencia de lactobacilos o de bifidobacterias, que puede incluso asociarse con aumento de enterobacterias oportunistas.

El efecto de los probióticos en la erradicación de Hp es múltiple:

1. a través de la producción de ácidos que inhiben su crecimiento (acético o láctico)
2. por desplazamiento del Hp de sus sitios de unión al epitelio y
3. por reducción de los efectos colaterales de los antibióticos mejorando la adherencia al tratamiento ⁽¹⁹⁾.

Cáncer Colorrectal (CCR)

El 70% de los CCR están asociados a factores ambientales, fundamentalmente a la dieta y sólo un 15% a factores genéticos ⁽²⁰⁾.

Cada día resulta más evidente que la microbiota juega un importante rol en la carcinogénesis del CCR, a través de su efecto inmunomodulador o de la producción de toxinas o genotoxinas bacterianas.

Los pacientes con CCR tienen una microbiota con mayor número de bacteroides y prevotella que la población sana.

Del mismo modo, pacientes con adenomas de colon han presentado mayor número de *Dorea spp*, *Faecalibacterium spp* y menores proporciones de *Bacteroides spp* y *Coprococcus* que los pacientes sin adenoma ⁽²⁰⁾.

El uso de AINEs combinado con la edad modifican la MB, observándose un aumento de los bacteroidetes y un descenso de firmicutes, especialmente de *Collinsella spp*. Por tanto *los AINEs pueden influir inhibiendo la carcinogénesis* ⁽²⁰⁾.

Se plantea que los probióticos podrían tener un efecto oncoprotector en CCR a partir de diversos mecanismos:

1. inhibición de la producción de factores carcinogénicos a través de la inhabilitación de enzimas adyuvantes
2. inactivando compuestos procancerígenos
3. modulando la respuesta inmunológica proinflamatoria y
4. favoreciendo la muerte celular programada y anulando la proliferación celular ^(17, 20).

Como en otras áreas, se necesitan más estudios epidemiológicos para poder sacar conclusiones.

Obesidad y Síndrome Metabólico

Es bien conocido que la obesidad también se acompaña de una disbiosis. Constituye per se un estado inflamatorio crónico y un factor de riesgo para cáncer.

Recientemente se ha observado además que existe en estos pacientes un déficit en vitamina D. Esta vitamina ejerce un rol inmunomodulador y antiinflamatorio y sería fundamental en el establecimiento de la MB temprana.

En la obesidad al igual que en el asma y la alergia existe un déficit de vitamina D y alteraciones de la microbiota. Aún se desconoce si esta vitamina interfiere directamente en la composición de aquella ⁽⁴⁾.

La MB de pacientes obesos exhibe una reducción del número de bacteroidetes con aumento del de *Firmicutes*, en especial *Mollicutes*.

Los niños con peso normal tienen mayor número de bifidobacterium, menor número de staphylococcus aureus y de Archaea que los niños obesos ⁽⁴⁾.

La evidencia actual apoya el papel de la microbiota intestinal en la patogenia de la obesidad con sus trastornos metabólicos relacionados. Estas alteraciones pueden ser reversibles con la dieta o la manipulación de la microbiota intestinal ⁽⁴⁾. Se ha visto que *microbiota de sujetos obesos, administradas a no obesos son capaces de producir obesidad. A la inversa microbiota no obesa administrada a sujetos obesos es capaz de producir reducción del peso corporal* ⁽⁴⁾.

Hepatopatías

En todas las enfermedades hepáticas: cirrosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis fulminante o el trasplante hepático, existe una *disbiosis*. Los cambios que presentan en la microbiota, aumentan la permeabilidad intestinal y modifican el sistema inmune y la respuesta inflamatoria ⁽¹⁰⁾.

Nuestra microbiota posee una amplia gama de funciones interdependientes, con implicaciones de interés metabólico, nutricional e inmunológico. La barrera intestinal que separa nuestro organismo y la flora intestinal, es permeable y facilita el intercambio entre ambos. Nuestro sistema inmune penetra a través de las dendritas en la flora intestinal, para así recoger información antigénica que es enviada al resto del sistema inmune. Del mismo modo la flora intestinal se introduce en nuestro organismo a través del fenómeno de translocación bacteriana y modifica así el sistema inmune.

La translocación bacteriana es muy importante en la patogenia de las infecciones bacterianas del paciente cirrótico, cirrosis, insuficiencia hepática fulminante y trasplante. Estos hechos generan una respuesta inflamatoria inadecuada que favorece el daño celular y la aparición de complicaciones hemodinámicas y funcionales como insuficiencia hepática, ascitis, insuficiencia renal, hemorragia digestiva o encefalopatía hepática. En estos procesos se ha observado un aumento de la síntesis de óxido nítrico y de citoquinas proinflamatorias como el TNF α y la IL-6⁽¹⁰⁾.

Los probióticos, podrían ser útiles en las enfermedades hepáticas a través de la inmunomodulación, corrigiendo la permeabilidad de la pared intestinal y regulando la respuesta inflamatoria. De este modo constituirían una opción alternativa y más segura que los antibióticos, en la prevención de las infecciones bacterianas en esta población.

Conclusiones

Es mucho lo que conocemos sobre la interacción microbiota-salud-enfermedad. Sin embargo es necesario conocer si se trata de una relación causal. Del mismo modo es imperioso tener estudios controlados que permitan evaluar cada probiótico en forma específica, identificando indicaciones terapéuticas de cada cepa, su dosis ideal y las ventajas de su uso aislado o de asociaciones con otros probióticos.

Recibido: 21/03/2014

Aprobado: 05/05/2014

Bibliografía

- Alvarez Calatayud G, Perez-Moreno J, Mar Tolín, Sánchez C. Nutr-Hosp. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. 2013;28:564-574. DOI: 10.3305/nh.2013.28.3.6603
- González-Martínez BE, Gómez-Treviño M. Probióticos. Revista de Salud Pública y Nutrición. Julio-Septiembre 2001. Vol 2 (3). www.medigraphic.org.mx
- Martínez-Cuesta M, Peláez C, Requena T. Digital Csic. Ciencia y tecnología de los alimentos. Instituto de Investigación en Ciencias de la alimentación (CIAL)/CIAL. Material de divulgación/Probióticos en la Salud Humana. http://hdl.handle.net/10261/64001/379440.pdf
- Prescott L.M; Harley, J.P; Klein, D.A. Microbiología. McGrawHill-Interamericana España, Quinta Edición; 2004;31:751-784
- Y. Sanz, M.C. Collado, Haros, M, J. Dalmau. Funciones metabólico-nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta. Acta Pediatr Esp. 2004; 62: 520-526
- Sempere Bordes; L. Bacterias probióticas de leche materna en nutrición infantil. Un paso más en la evolución de las fórmulas infantiles http://hera.ugr.es/tesisugr/19959357.pdf
- Rodríguez, JM; Sobrino, O.J; Marcos, A; Collado, M.C.; Pérez-Martínez, M.C; Peláez, C; Requena, T. Nutrición Hospitalaria. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal?. Vol 28. Suplemento 1. 2013.
- Y. Sanz, M.C. Collado, J. Dalmau. Contribución de la microbiota intestinal y del género «Bifidobacterium» a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales. Acta Pediatric Esp. 2006; 64: 74-78
- Seema Alam and Mudasi Mushtaq. Antibiotic Associated Diarrhea in Children. http://www.indianpediatrics.net/june2009/june-491-496.htm
- Soriano, G; Sanchez, E; Guarner, C. Nutrición Hospitalaria. Probióticos en las enfermedades hepáticas. 2013, 28(3):558-563. DOI:10.3305/nh.2013.28.3.6602
- Amores, R; Calvo, A; Maestre, JR; Martínez-Hernández, D. Rev. Esp. Quimioterap. Probióticos Junio 2004; Vol 17 (Nº2):131-139.
- Carrillo Esper, R. Acevedo Flores, B. Rev Invest Med Sur Mex. Octubre- Simbióticos, prebióticos y probióticos en la práctica clínica. Diciembre 2009; 8(4):172-180.
- Robles Alonso, V; Guarner, F. Nutrición Hospitalaria. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. 2013; 28(3):553-557. DOI: 10.3305/nh.2013.28.3.6601
- McFarland; L.V. American Journal of Gastroenterology. Meta-Analysis of probiotics for the prevention on antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium Difficile disease. 2006;101:1-11
- McFarland; L.V. State-of-the-art of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease research in 2008. Published online May 7, 2008. doi: 10.3748/wjg.14.2625
- Navarro Ramírez, J. Efecto del uso de probióticos en el manejo de la enfermedad diarreica aguda. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII (599) 407-410 2011
- Stanislas Mondot, de Wouters, T; Doré Joel, Lepage, P. The Human Gut and its dysfunctions.-Inflammatory bowel diseases: Microbiota versus the Barrier. Falk Symposium 188. Karger, 2013, 278-285.
- Murray, P.R; Rosenthal, K.S; Pfäuer, M.A. Microbiología médica. Elsevier, 2006; 9:83-87
- WGO. Organización Mundial de Gastroenterología. Guía Práctica: Probióticos y prebióticos. Octubre de 2011.
- Yuanmin Zhu, T. Michelle Luo, Christian Jobin, and Howard A. Young. Gut Microbiota and Probiotics in Colon Tumorigenesis. NIH Public Access Cancer Lett. 2011 October 28; 309(2):119-127. doi:10.1016/j.canlet.2011.06.004.