

Nutrición y salud: implicaciones de la microbiota intestinal

Nutrition and health: implications of the intestinal microbiota

M. de los Ángeles Calvo Torras

Académica de Número de la Sección de Veterinaria de la Real Academia de Doctores de España.
mariangels.calvo@uab.cat

Anales de la Real Academia de Doctores de España. Volumen 3, número 2 (2018) pp. 201-212.

RESUMEN	ABSTRACT
<p>El cuerpo humano posee diez veces más microbiota que células eucariotas constitutivas de sus propios tejidos, por ello los microorganismos de cada individuo se consideran parte integrante de los mismos y actualmente se llegan a considerar en su totalidad como un “órgano”. Se describen concentraciones muy elevadas de bacterias a nivel de la piel, de la cavidad oral y del tracto intestinal y urogenital, que desarrollan tres tipos de funciones básicas: metabólica o de bioconversión de alimentos; protectora del exterior o barrera y de interacción con el huésped, a través del sistema inmunológico. La microbiota se va adquiriendo de manera posterior al nacimiento. En una primera fase, las cepas aeróbicas y anaeróbicas facultativas, colonizan el tubo digestivo, entre ellas predominan las de <i>Lactobacillus</i> y <i>Escherichia coli</i> y se instaura, un microsistema en los que destaca una gran proliferación de bacterias anaeróbicas: <i>Clostridium</i>, <i>Bacteroides</i> y <i>Bifidobacterium</i>. Los probióticos, a su vez, son microorganismos vivos que pertenecen a la microbiota natural del hombre o del animal y se caracterizan por tener una mínima o nula capacidad patógena, así como por ejercer funciones favorables sobre la salud y el</p>	<p>The human body has ten times more microbiota than eukaryotic cells constitutive of its own tissues, therefore the microorganisms of each individual are considered an integral part of them and nowadays they are considered in their entirety as an "organ". Very high concentrations of bacteria are described at the level of the skin, the oral cavity and the intestinal and urogenital tract, which develop three types of basic functions: Metabolic or food bioconversion; Protective of the exterior or barrier and Interaction with the host, through the immune system. The microbiota is acquired after birth. In a first phase, the facultative aerobic and anaerobic strains colonize the digestive tract, among which those of <i>Lactobacillus</i> and <i>Escherichia coli</i> stand out and a micro-system is established, highlighting a great proliferation of anaerobic bacteria: <i>Clostridium</i>, <i>Bacteroides</i> and <i>Bifidobacterium</i>. Probiotics, in turn, are live microorganisms that belong to the natural microbiota of man or animal and are characterized by having minimal or no pathogenic capacity, as well as by exercising favorable functions on health and well-being. The association, undoubtedly best known of probiotics with fermented milk derivatives,</p>

<p>bienestar. La asociación, sin duda más conocida de probióticos con derivados lácteos fermentados, es la que corresponde a <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>, tradicionalmente utilizada en la producción del yogur. El primer estudio que demostraba los efectos beneficiosos de los microorganismos que fermentaban los alimentos fue llevado a cabo por Ilya Metchnikoff en 1908, comprobó que estos microorganismos o sustancias producidas por ellos en alimentos fermentados (como el yogur) podían influir en el balance de la microbiota intestinal, y en parte, eran los responsables de la conocida longevidad de los habitantes de Bulgaria. Se aconseja el consumo de estos productos, en estados específicos, del individuo entre los que destacan: afecciones digestivas y diarreas, tanto por su fácil digestibilidad, como su efecto sobre el restablecimiento de la microbiota intestinal; disbacteriosis intestinal debida a tratamientos con antibióticos ya que éstos, provocan reducciones en la microbiota intestinal; personas poli-medicadas, en estados de inapetencia y convalecencia, ya que las leches fermentadas y especialmente el yogur es un alimento de buena aceptación y que puede aumentar las defensas. En general se considera que los probióticos tienen acción profiláctica y terapéutica permitiendo mejorar el estado de salud y la dinámica nutritiva. El probiótico destinado a consumo humano debería ser, en primer lugar, de origen humano, ya que algunas acciones de estos cultivos vivos son específicas para el huésped del que han sido aislados y deben sobrevivir en el tracto gastrointestinal y resistir las secreciones digestivas. Debe caracterizarse por su capacidad de adherencia al epitelio gastrointestinal para conseguir una colonización eficaz, y por lo tanto, ser capaces de: inhibir el crecimiento de bacterias patógenas y colaborar en el balance ecológico del organismo que podría verse afectado por la dieta, la administración de fármacos, la contaminación medioambiental, las condiciones de estrés, la disminución de las defensas inmunológicas y el envejecimiento natural.</p>	<p>is that which corresponds to <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i>, traditionally used in the production of yogurt. The first study that demonstrated the beneficial effects of microorganisms that fermented food was carried out by Ilya Metchnikoff in 1908, found that these microorganisms or substances produced by them in fermented foods (such as yogurt) could influence the balance of the microbiota intestinal, and in part, were responsible for the known longevity of the inhabitants of Bulgaria. It is recommended the consumption of these products, in specific states, of the individual among which stand out: digestive affections and diarrhea, as much for its easy digestibility, as its effect on the reestablishment of intestinal microbiota; Intestinal dysbacteriosis due to antibiotic treatments since these cause reductions in the intestinal microbiota; Poly-medicated people, in states of inappetence and convalescence, since fermented milks and especially yogurt is a food of good acceptance and that can increase the defenses. In general it is considered that probiotics have prophylactic and therapeutic action allowing to improve the state of health and nutritional dynamics. The probiotic intended for human consumption should be, first of all, of human origin, since some actions of these live cultures are specific to the host from which they have been isolated and must survive in the gastrointestinal tract and resist digestive secretions. It must be characterized by its ability to adhere to the gastrointestinal epithelium to achieve effective colonization, and therefore, be able to: inhibit the growth of pathogenic bacteria and contribute to the ecological balance of the organism that could be affected by diet, administration of drugs, environmental pollution, stress conditions, decreased immunological defenses and natural aging.</p>
<p>Palabras clave: Microbiota intestinal, Probióticos, Nutrición y Salud</p>	<p>Keywords: Intestinal microbiota, Probiotics, Nutrition and Health</p>

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos (principalmente bacterias, virus y levaduras) que viven en el sistema digestivo en un estado de interdependencia equilibrada con el huésped. Nos acompaña desde el mismo momento del nacimiento y durante toda la vida. Se estima que la microbiota intestinal contiene unos 100 billones de microorganismos.

El cuerpo humano posee diez veces más microbiota que células eucariotas constitutivas (de sus propios tejidos), por eso los microorganismos de cada individuo se consideran parte del cuerpo humano. Se describen concentraciones muy elevadas de bacterias a nivel de la piel, de la cavidad oral y del tracto intestinal y urogenital.

Desarrollan tres tipos de funciones básicas:

- Bioconversión de alimentos
- Barrera o protección del exterior
- Interacción con el organismo, a través del sistema inmunológico.

Los microorganismos de cada individuo se consideran parte integrante del mismo y actualmente se contemplan en su totalidad como un "órgano".

La microbiota se considera fuente de algunas vitaminas y proveedora de energía suplementaria, ya que la del colon puede metabolizar constituyentes de la llamada fibra alimentaria, que las enzimas gástricos e intestinales no pueden digerir. Esta visión de la microbiota intestinal con funciones "complementarias" ha cambiado radicalmente en los últimos veinte años (Sekirov *et al.*, 2010). Hoy se puede afirmar que casi no hay ningún aspecto de la fisiología del huésped que sea totalmente independiente del impacto de los microorganismos intestinales y de sus productos.

La composición de la microbiota de cada individuo depende de un conjunto de factores: la dieta inicial (leche materna o leche maternizada), la exposición a los microorganismos según factores ambientales, o la presencia de animales de compañía, entre otros.

La microbiota del adulto se modifica, principalmente, por la dieta y el estilo de vida, si bien también depende de la interacción con el huésped; por ejemplo, la mucosa intestinal del huésped secreta antibióticos naturales que determinan la composición y el crecimiento de la microbiota de la luz intestinal. Se va adquiriendo tras el nacimiento. En una primera fase, las cepas aeróbicas y anaeróbicas facultativas, colonizan el tubo digestivo, entre ellas las de *Lactobacillus* y *Escherichia coli* y se va instaurando, en consecuencia, un microsistema en el que también destaca una gran

proliferación de bacterias anaeróbicas, fundamentalmente cepas de los géneros: *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*

Transcurridos los primeros años de vida, la microbiota del tracto gastrointestinal establecida, es bastante definitiva (Ducluzeau, 1993).

Algunos autores (Kimura, *et al.*, 1997; Macfarlane, *et al.*, 1995; Penders, *et al.*, 2006) aportan que cada individuo posee cepas "propias" y específicas, y a pesar de que la composición bacteriana pueda ser variable, las funciones metabólicas son relativamente constantes.

En los últimos años se ha podido demostrar que ciertas enfermedades metabólicas, como la *Diabetes mellitus* tipo 2; enfermedades del sistema nervioso, como el Parkinson y el Alzheimer; la propensión al estrés o la predisposición a enfermedades alérgicas y autoinmunes tienen su origen o bien están moduladas por la microbiota (Barret, KE, 2017). Ello demuestra que el papel de la microbiota no se restringe al sistema digestivo sino que abarca todos los sistemas del organismo y se convierte en un elemento clave que condiciona la salud y la enfermedad.

La exposición a los antibióticos en los primeros meses/años de vida afecta el desarrollo de la microbiota y aumenta el riesgo de sufrir obesidad, el síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes. Todos estos hechos justifican la idea de utilizar la microbiota como "herramienta" para fomentar la salud y prevenir la enfermedad y justifica el esfuerzo de la industria alimentaria para poner en el mercado probióticos y prebióticos que promuevan una microbiota "saludable".

La concentración de microorganismos y la proporción entre los géneros que forman la microbiota gastrointestinal, se modifica considerablemente a lo largo del tracto digestivo, así por ejemplo, en el intestino delgado, la concentración oscila de 10.000UFC/ml a 10.000.000 UFC / ml.

Los factores que limitan el crecimiento de microorganismos en el tracto gastrointestinal, fundamentalmente son: el tránsito intestinal, la secreción de ácidos pancreáticos y las sales biliares.

PROBIÓTICOS Y SALUD

Los probióticos son microorganismos vivos que pertenecen a la microbiota natural del hombre o de los animales y se caracterizan por tener una mínima o nula capacidad patógena, así como por ejercer funciones favorables sobre la salud y el bienestar.

La asociación, sin duda más conocida de probióticos con derivados lácticos fermentados, es la que corresponde a *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, tradicionalmente utilizada en la producción del yogurt.

Las bacterias probióticas, aportadas al organismo, pueden controlar, la instauración y/o el desarrollo de microorganismos patógenos, como: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* y *Campylobacter jejuni*. Asimismo proporcionan una protección importante frente a patógenos urogenitales como: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides bivius*, *Candida albicans* y *Chlamydia trachomatis*.

Actualmente, la variedad de cepas probióticas, se ha incrementado con otros microorganismos que pueden estar presentes en la microbiota intestinal, como por ejemplo: determinadas especies de *Lactobacillus*, especies de *Bifidobacterium*, de *Saccharomyces*, cepas específicas de *Escherichia coli* e incluso especies del género *Enterococcus*.

El primer estudio que demostraba los efectos beneficiosos de los microorganismos que fermentaban alimentos fue realizado por Ilya Metchnikoff en el año 1908.

Metchnikoff, indicó que estos microorganismos o las sustancias que producen en alimentos fermentados (como el yogurt) pueden influir en el balance de la microbiota intestinal, y que en parte, eran los responsables de la longevidad de los habitantes de Bulgaria.

En el año 1998 Spanhaak *et al.*, demostraron que *Lactobacillus casei* Shirota en el Yakult® (leche japonesa fermentada) es capaz de:

- Colonizar el epitelio intestinal, y por tanto controlar el área de adherencia en el intestino de microorganismos indeseables.
- Actuar frente a infecciones intestinales en niños desencadenadas por Rotavirus, y también en procesos tumorales en ratas.

En el año 2001 la OMS (Organización Mundial de la Salud) definió al probiótico como:

“Microorganismo vivo que cuando se administra en cantidades adecuadas confieren efectos beneficiosos en el huésped”.

La FAO (*Food and Agriculture Organization*) ha descrito probiótico como:

“Organismo vivo que ingerido en cantidad adecuada confiere un beneficio saludable al huésped”.

Se recomienda el consumo de probióticos, en estados patológicos entre los que destacan:

- Afecciones digestivas y en especial diarreas, tanto por su fácil digestibilidad, como por su efecto sobre el restablecimiento de la microbiota intestinal.
- Disbacteriosis intestinal debida a tratamientos con antibióticos ya que éstos, provocan reducciones en la microbiota intestinal.
- En personas poli-medicadas, en estados de inapetencia y convalecencia, ya que las leches fermentadas y especialmente el yogurt son un alimento de buena aceptación y que pueden aumentar las defensas.
- En general, se considera que los probióticos ejercen una acción profiláctica y terapéutica permitiendo mejorar el estado de salud y la dinámica nutritiva.

Los mecanismos de acción de los probióticos se resumen en:

- Producción de sustancias antimicrobianas como: ácido láctico, peróxido de hidrógeno, diacetilo y bacteriocinas. Estos compuestos reducen la concentración de microorganismos viables, afectan al metabolismo bacteriano y/o a la producción de toxinas.
- Disminución del pH intestinal favoreciendo el crecimiento de microorganismos definidos como beneficiosos.
- Incremento de la resistencia a la colonización por el hecho de competir con patógenos para poder unirse a los lugares de adhesión en la superficie del epitelio gastrointestinal.
- Estimulación de la respuesta inmune, que se manifiesta por: protección frente a enfermedades intestinales; estimulación de la producción de Ig A; activación de macrófagos; incremento de interferón gamma (IFN-gamma) y de citocinas pro-inflamatorias.

PROBIÓTICOS DESTINADOS A CONSUMO HUMANO

El probiótico destinado a consumo humano deberá ser de origen humano, ya que algunas acciones de estos cultivos vivos son específicas para el hospedador del que han sido aislados. Así mismo debe ser capaz de:

- Sobrevivir en el tracto gastrointestinal.

- Resistir las secreciones digestivas.
- Adherirse al epitelio gastrointestinal con el fin de conseguir una colonización eficaz e inhibir, la instauración de bacterias patógenas.
- Colaborar en el balance ecológico del organismo que podría verse afectado por: la dieta; la administración de fármacos, la contaminación medioambiental, las condiciones de estrés, la disminución de las defensas inmunológicas y el envejecimiento natural.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS PROBIÓTICOS SOBRE LA SALUD

Los efectos beneficiosos para la salud varían según las cepas administradas, así como con la dosis, la forma de administración y las características específicas de cada hospedador.

Entre las principales aplicaciones clínicas de los probióticos podemos citar:

Diarrea asociada a los antibióticos

La levadura *Saccharomyces boulardii* fue uno de los primeros agentes bioterapéuticos estudiadas en la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos como clindamicina, cefalosporina y penicilina en adultos.

Diarrea del viajero

El principal agente etiológico de la denominada diarrea del viajes, es *Escherichia coli* enterotoxigénico. Al administrar probióticos, se observó una reducción de la viabilidad de la cepa mediante tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii*.

Diarrea aguda

Generalmente causada por Rotavirus en lactantes y en niños. Los estudios sugieren que *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii* y *Bifidobacterium lactis* tienen efectos beneficiosos en la prevención y en el tratamiento.

Reducción de los niveles de colesterol

Los niveles elevados de determinados lípidos en sangre, son un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La capacidad de bacterias probióticas como especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* de presentar actividad sobre los ácidos biliares sugiere que pueden tener un papel en el control de los niveles de colesterol en el hombre, ya que el colesterol es un precursor de los compuestos biliares.

Reducción de la intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa es un problema que padece entre el 50 y el 70% de la población mundial en diferente grado.

Este problema se debe a la ingestión de productos que contienen lactosa y a la pérdida del enzima lactasa intestinal (bien en la niñez o en la edad adulta) ocasionando la consiguiente dificultad de absorción y digestión de este carbohidrato a partir de productos lácteos y de los otros que la contengan.

Enfermedades inflamatorias del intestino

Habitualmente se manifiestan alteraciones en el contenido de la microbiota intestinal.

Algunas investigaciones demuestran que una combinación de cepas de: *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus* spp. y *Bifidobacterium* spp., pueden mejorar los síntomas de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa así como también el síndrome del colon irritable.

Actividad frente a *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori es una bacteria involucrada en el desarrollo de la úlcera gastroduodenal y representa un factor de riesgo que facilita la instauración de cáncer gástrico.

Los probióticos afectan negativamente a su desarrollo, inhibiendo su capacidad de adherencia y disminuyendo la actividad ureasa necesaria para que sobrevivan en el medio ácido del estómago.

Aplicación frente alergias

La prevalencia de enfermedades atópicas como: eczema atópico, rinoconjuntivitis alérgica y el asma, han aumentado en los últimos años. Estas condiciones están asociadas a citoquinas sintetizadas por linfócitos T CD4 + que promueven la secreción de IgE.

Determinadas investigaciones han demostrado que los probióticos pueden ser efectivos en la respuesta immune para prevenir reacciones alérgicas.

Efecto protector frente a infecciones y capacidad de estimulación del sistema inmune

La microbiota intestinal ejerce un papel importante en el efecto barrera de la mucosa intestinal frente a las infecciones.

Sus mecanismos de acción son variados: modificación de los niveles de adhesión celular, producción de sustancias antimicrobianas o estimulación de órganos linfoides asociados al tracto intestinal.

La producción de sustancias antimicrobianas como las bacteriocinas por parte de los probióticos ha demostrado tener un efecto positivo frente a procesos de gastroenteritis producidas por cepas de *Escherichia coli* y especies de *Campylobacter*, reduciendo la viabilidad de las cepas patógenas.

Reducción del riesgo de cáncer de colon

Los malos hábitos alimentarios inducen a la microbiota intestinal a producir sustancias con actividad carcinogénica.

Los estudios epidemiológicos elaborados en el año 1998 pusieron en evidencia que las dietas suplementadas con *Lactobacillus* spp. y/o *Bifidobacterium* spp., reducen el riesgo de presentar un cáncer de colon.

Este hecho es consecuencia de que son capaces de:

- Disminuir la concentración de enzimas asociados con la conversión de componentes pre-carcinogénicos a carcinogénicos.
- Inhibir directamente la formación de células tumorales.
- Unirse e inactivar los compuestos carcinogénicos.

Protección frente a infecciones del tracto genitourinario

Determinadas especies de probióticos poseen un efecto protector por la producción de peróxido de hidrógeno con actividad microbicida contra patógenos que alteran este microambiente.

La administración vía oral y/o vaginal de *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG o *Lactobacillus fermentum* ha demostrado su capacidad de reducir el riesgo a: infecciones del tracto urinario, vaginosis bacteriana, vulvovaginitis por *Candida* y enfermedades de transmisión sexual por *Neisseria gonorreae* y *Chlamydia trachomatis*.

A nivel de la microbiota vaginal predominan especies de *Lactobacillus*, y más concretamente *Lactobacillus acidophilus*, que actúan como protectores del microhábitat en el que se encuentran.

Los cambios hormonales que tienen lugar durante la menopausia producen cambios en la microbiota, facilitando las infecciones oportunistas por *Candida* y por *Escherichia coli*.

La aplicación directa mediante cremas u óvulos ginecológicos de *Lactobacillus fermentum* B54 ha demostrado su capacidad de restaurar la microbiota vaginal y reducir el riesgo de infecciones oportunistas en mujeres menopáusicas.

Relación con la hipertensión

La administración por vía oral de fragmentos de paredes celulares de *Lactobacillus casei*, produce una marcada actividad sobre la presión sistólica y diastólica (Sanders, 1999).

Este hecho se ha evidenciado al comparar grupos de individuos a los que se les administraron probióticos con grupos de individuos control que recibieron un placebo.

PRODUCTOS QUE CONTIENEN PROBIÓTICOS DE FORMA NATURAL O AÑADIDA

Se conocen una amplia variedad de productos que contienen probióticos y que están comercialmente disponibles por los consumidores.

- Productos lácticos: yogures, leches ácidas, Kefir, etc.
- Alimentos para recién nacidos y niños de corta edad.
- Jugos y zumos de frutas.
- Frutas, cereales y verduras: *Xucrut* (col fermentada); Cereales y soja; *Miso* (cereales y soja fermentada) con bacterias lácticas y hongos; *Tempeh* (soja fermentada), con bacterias lácticas y hongos.
- Productos farmacéuticos
- Alimentos para animales

Si los alimentos con probióticos se someten a un proceso de pasteurización o de esterilización para reducir o eliminar agentes patógenos, se reduce

significativamente la población de bacterias. Por ello, debe leerse atentamente la etiqueta del producto.

Si son frutas, cereales o verduras deben consumirse crudos o sometidos a temperaturas muy bajas de cocción.

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LOS PROBIÓTICOS

Con el fin de proceder a la evaluación de un microorganismo como posible probiótico, debe emitirse un informe que incluye, como mínimo:

- Identificación de las cepas
- Caracterización biológica
- Comprobación de la seguridad de las cepas

Aunque se consideren microorganismos clasificados como GRAS (*Generally recognized as Safe*), se recomienda que se realicen diversas pruebas entre las que destacan:

- Evaluar la resistencia a antibióticos (verificando la ausencia de genes de resistencia, transferibles)
- Determinar la producción de posibles toxinas y capacidad hemolítica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Barrett, K.E. (2017) Stress and the gut –it’s not all in your mind. *Physiology News* 108: 28-30.

Biagi, E. *et al* (2017) The gut microbiota of centenarians: Signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mech Ageing Dev* 165:180-184. doi: 10.1016/j.mad.2016.12.013.

Patel, R.M. *et al* (2013) Therapeutic Use of Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis: What is the Current Evidence? *Clin Perinatol*. 2013 March; 40(1): 11–25. doi:10.1016/j.clp.2012.12.002.

Petschow B *et al* (2013) Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci*. 1306:1-17. doi: 10.1111/nyas.12303.

Sekirov I *et al* (2010) Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.

Syal G *et al* (2018) Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease- a Primer for the Internists. *Am J Med.* 2018 Mar 29. pii: S0002-9343(18)30283-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.03.010.