

Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos

Suárez JE

Área de Microbiología. Universidad de Oviedo. evaristo@uniovi.es

La microbiota autóctona está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan establemente la superficie epidérmica y la de las mucosas. En general, la relación es mutualista (beneficiosa para los dos socios de la simbiosis) pero puede llegar a ser parasitaria como consecuencia de disfunciones de la respuesta inmunitaria.

La microbiota de la piel es escasa y está dominada por *Staphylococcus epidermidis*. En los pliegues aumenta y se diversifica debido al sudor que suministra humedad y nutrientes. El olor peculiar que desprenden dichos pliegues es consecuencia de la actividad microbiana.

El aparato digestivo presenta multitud de conductos y cavidades, en cada uno de los cuales encontramos una microbiota característica:

- **Boca:** Multitud de bacterias, protozoos y levaduras. El papel mutualista de muchas de ellas es discutible; así, algunas bacterias causan caries y otros problemas dentales, debido a que producen ácido que ataca el esmalte de los dientes. Las levaduras son responsables de las aftas que aparecen en la mucosa de personas inmunodeprimidas.
- **Esófago:** No existe colonización permanente; el esófago es un conducto virtual (está colapsado por la musculatura que lo rodea para evitar regurgitaciones), por lo que la comida se abre paso a su través y arrastra a los posibles microorganismos que pudieran intentar establecerse en él.
- **Estómago:** Fundamentalmente lactobacilos. La acidez estomacal es una barrera casi infranqueable para los microorganismos que ingerimos con la comida y la bebida, protegiendo así al intestino frente a las infecciones. La concentración de lactobacilos es tan baja que no se sabe si ejercen algún efecto mutualista significativo.
- **Intestino delgado:** En duodeno la microbiota es escasa, aún permanece parte de la acidez estomacal y en él desembocan los conductos biliar y pancreático. La bilis es tóxica para muchas bacterias y el fluido pancreático contiene una serie de enzimas que podrían, literalmente, digerir a las bacterias que se establecieran allí. En yeyuno se va incrementando la concentración bacteriana, que está formada principalmente por lactobacilos. En íleon la concentración y diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente y va reflejando paulatinamente la que tendremos en el intestino grueso.
- **Intestino grueso:** La densidad microbiana es enorme; está dominada por bacterias, pero también hay arqueas, hongos (levaduras) y protozoos. Además de una enorme densidad, existe una gran diversidad; se calcula que hay más de 500 especies ocupando ese hábitat, de manera que, en su conjunto, dan lugar a un ecosistema extraordinariamente maduro y, por tanto, resistente a la inducción de cambios desde el exterior; es lo que se denomina la homeostasis intestinal. Dentro de los grupos bacterianos que habitan en el intestino grueso, los más abundantes son los Firmicutes y los Bacteroidetes, que constituyen aproximadamente el 35% del total en cada caso, seguidos por las Actinobacterias, que serían algo menos del 10%. Los géneros más abundantes dentro de los Firmicutes son *Faecalibacterium* y *Roseburia*; al grupo de los Bacteroidetes pertenecen las bacterias del género *Bacteroides*, que es el más abundante en el hábitat intestinal, siendo las Actinobacterias más frecuentes las encuadradas dentro del género *Bifidobacterium*. La inmensa mayoría de estas bacterias son anaerobias estrictas; es decir, obtienen la energía que necesitan a través de la fermentación o de la respiración anaerobia, siendo extremadamente susceptibles al oxígeno. Esta limitación las mantuvo en el anonimato hasta que se desarrollaron los métodos independientes de cultivo, que identifican a los microorganismos a través del análisis de la secuencia de nucleótidos de sus genomas.

¿Cómo se produce la colonización del aparato digestivo? Inicialmente durante el parto, como consecuencia del contacto del niño con la microbiota vaginal y la propia de la zona perineal. Esta colonización se ve favorecida por el pH gástrico relativamente elevado y la secreción atenuada de bilis, típicas de los recién nacidos. La evolución posterior de la microbiota va a estar muy ligada al régimen alimenticio del niño. Así, durante los primeros meses solo tomará leche, que promoverá el establecimiento de los lactobacilos, porque metabolizan la lactosa muy eficazmente, y de bifidobacterias, debido a que en la leche humana se encuentra una serie de oligosacáridos complejos que dichas bacterias utilizan muy bien. Dichos oligosacáridos no se encuentran en la leche de otros mamíferos y no son asimilables por nosotros, por lo que parece que su función sería precisamente favorecer el establecimiento de las bifidobacterias en nuestro intestino. A los 5-6 meses de edad se inicia la

toma de papillas de frutas, lo que supone el aporte de otros azúcares y de polisacáridos y promueve la diversificación de la colonización por bacterias de la división Firmicutes. Entre unas dos semanas y un mes después se inicia la alimentación con purés de verduras, que contienen multitud de polisacáridos complejos y promueven la colonización por los Bacteroidetes y el asentamiento definitivo de los Firmicutes. La adición paulatina de carne, yema de huevo y pescado a los purés provocaría la colonización por *Escherichia coli* y otras proteobacterias, de manera que en el momento del cambio a una dieta adulta ya estarían en el intestino todos los actores que determinarán el asentamiento de una microbiota madura y compensada, lo que ocurre, más o menos, a partir de los dos años de edad.

Microbiota del aparato genitourinario

Las diferencias anatómicas y fisiológicas del aparato urogenital de hombres y mujeres, obliga a que los tratemos por separado.

- *Hombre*: La microbiota es escasa debido a que la orina lava la uretra periódicamente y a que el orificio de salida está muy separado del ano, que es la principal fuente de contaminación del aparato excretor. Por eso las infecciones urinarias son infrecuentes en los hombres, salvo que haya circunstancias predisponentes como el uso de pañales; así, son relativamente comunes en ancianos y en niños pequeños, siendo éste el único tramo de la vida en que la infección urinaria es más frecuente en varones que en mujeres.
- *Mujer*: Debido a la separación entre la uretra y la vagina, la orina no lava esta última cavidad, permitiendo así el establecimiento de una microbiota estable en ella. Esto la hace, al mismo tiempo, susceptible a la infección, fundamentalmente desde el tracto entérico, debido a la proximidad de la vulva y el ano. La vagina es, además, una estación intermedia que facilita el acceso de la microbiota intestinal a la uretra, hasta el punto de que, casi invariablemente, la infección de la vejiga urinaria viene precedida por la presencia del agente causal en la vagina. La corta longitud de la uretra facilita también la llegada de microorganismos indeseables a la vejiga y la producción de cistitis y otras afecciones renales.

Ahora bien, los microorganismos predominantes en la vagina cambian con la edad y la actividad endocrina. Así, en las niñas premenárquicas el epitelio vaginal es fino y está bastante seco, lo que determina que la microbiota predominante sea la de la piel más un reflejo de la intestinal que contamina la zona perineal. Esta microbiota es transitoria, de forma que la colonización es permanente porque hay una fuente continua de nuevos microorganismos. La llegada a la pubertad, provocada

por el inicio de la producción de estrógenos, va a generar un aumento del espesor del epitelio vaginal y la secreción de un exudado que favorece la colonización por lactobacilos y, en menor medida, por *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* y otros, que pueden convertirse en patógenos si proliferan demasiado. Las especies de lactobacilos más habituales en la mucosa vaginal son *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* y *L. iners*. Los lactobacilos producen ácido láctico y agua oxigenada que eliminan a los microorganismos de origen intestinal y controlan la densidad de los patógenos potenciales. Durante el embarazo se induce una cierta inmunosupresión para evitar el rechazo del embrión, que expresará antígenos paternos y, por tanto, extraños para el sistema inmunitario materno. Este efecto se ve compensado por el incremento de la concentración de IgA y de células fagocíticas y la disminución del pH vaginal. Este último efecto es debido al incremento de la concentración de lactobacilos y de la acidez que producen, sobre todo durante el tercer trimestre del embarazo. La razón de estos cambios sería doble; por un lado, la protección de la mucosa vaginal y del feto frente al desarrollo de procesos infecciosos por vía ascendente y, por otro, la eliminación de posibles agentes nocivos que pudieran inducir patología en la madre (fiebres puerperales) o en el recién nacido (por ejemplo, meningitis por *Streptococcus agalactiae*), derivadas de la infección en el momento del parto. La menopausia provoca una gran disminución del exudado vaginal, de la densidad de los microorganismos residentes y el cambio de la microbiota predominante, que pasa a estar constituida por bacterias intestinales y de la piel, como ocurría durante la infancia. Como consecuencia, disminuyen las infecciones vaginales típicas y aumenta la patología urinaria, causada fundamentalmente por bacterias entéricas. Este efecto puede revertirse parcialmente con terapia hormonal, que mimetizará las condiciones de la vagina durante la edad fértil y conducirá, de nuevo, a la dominancia de los lactobacilos en la cavidad.

Funciones de la microbiota autóctona

Las principales son tres y actúan constantemente, razón por la cual, paradójicamente, pasan desapercibidas.

- *Suministro de nutrientes esenciales*, como las vitaminas y algunos aminoácidos, cuya necesidad de ingestión se modera gracias a los producidos por la microbiota indígena.
- *Desarrollo del sistema inmunitario*: Las bacterias en general y las de la microbiota de ocupación en particular, presentan en su superficie componentes que contribuyen a la puesta a punto de nuestras defensas frente a la infección. Por tanto, el contacto continuo entre ellas y el sistema inmunitario es una especie de entrenamiento que lo mantiene en buena forma para poder repeler con eficacia a los agentes infecciosos.

- *Antagonismo microbiano*: Se refiere a la capacidad de impedir el asentamiento de microorganismos foráneos, potencialmente patógenos, sobre nuestras mucosas.

Mecanismos implicados en el antagonismo microbiano

Existen tres principales, la interferencia con la colonización de las mucosas, la producción de compuestos antimicrobianos y la coagregación con los patógenos potenciales.

- *Interferencia con la colonización*: El establecimiento de un microorganismo en una cavidad depende de su capacidad de adherirse al epitelio y de aprovechar las condiciones ambientales de la misma. La adherencia depende del reconocimiento entre moléculas superficiales del microorganismo (adhesinas) y del hospedador (receptores). El aprovechamiento del ambiente incluye la utilización eficaz de los nutrientes disponibles (por ejemplo, los polisacáridos no digeribles que llegan al colon) y la adaptación a las condiciones del mismo (como la acidez vaginal). La microbiota de ocupación está perfectamente adaptada a vivir en nuestras cavidades, lo que explica que el establecimiento de patógenos solo ocurra cuando se ha eliminado la microbiota normal (por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos por vía oral) o se produce una invasión extraordinariamente numerosa por microorganismos toxinogénicos (caso del cólera y de las toxoinfecciones por *Salmonella*).
- *Producción de compuestos antimicrobianos*: Las bacterias de la microbiota generan multitud de sustancias con capacidad antibiótica, como los ácidos y el agua oxigenada que se obtienen por fermentación de los glúcidos y las bacteriocinas, que son proteínas que forman poros en las membranas y/o inhiben la síntesis de la pared bacteriana, siendo, por ello, bactericidas.
- *Coagregación con los patógenos*: Algunos miembros de la microbiota se pegan a los organismos extraños e impiden su unión a la mucosa; al mismo tiempo, la vecindad de ambos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos que pudiera producir el mutualista.

Perjuicios achacables a la microbiota de ocupación

Son fundamentalmente dos:

- *Infecciones endógenas*: Los microorganismos autóctonos pueden comportarse como patógenos si penetran al medio interno o si se hacen muy abundantes. Así, *Bacteroides* es beneficioso en el intes-

tino grueso, pero se convierte en un patógeno muy peligroso si invade la cavidad peritoneal. Una situación de descompensación es la que conduce a la vaginitis causada por *C. albicans*, la cual forma parte de la microbiota vaginal y en condiciones normales no es patógena, pero sí, si se hace predominante en dicha cavidad.

- *Generación de sustancias carcinogénicas*: El metabolismo de los nutrientes y los ácidos biliares por la microbiota indígena conduce, en ocasiones, a la generación de sustancias que pueden transformar a las células intestinales en tumorales. Por eso es importante que haya una deposición al menos cada día: cuanto menos tiempo estén los residuos en el organismo menos oportunidad hay para que se generen moléculas nocivas y para que estas interactúen con las células de la mucosa del colon.

Organismos probióticos

La Organización Mundial de la Salud los define como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor”. En principio, cualquier componente de la microbiota de ocupación podría ser candidato a convertirse en probiótico, ya que todos ellos participan potencialmente en los beneficios que otorga el conjunto. Sin embargo, en la práctica pertenecen fundamentalmente a dos grupos microbianos: los *Lactobacilos* y las *Bifidobacterias*. La razón de esto es que son probablemente los únicos, dentro de los que colonizan nuestras mucosas, que son inocuos bajo (casi) cualquier circunstancia y que, por ello, han sido reconocidos como organismos GRAS (*Generally Regarded As Safe*) y QPS (*Qualified Presumption of Safety*) por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos y la *European Food Safety Authority*, respectivamente. Ahora bien, la falta de virulencia es una condición necesaria pero no suficiente para considerar a un microorganismo como probiótico. Dentro de las características deseables que deben cumplir, está la adaptación a las condiciones de la cavidad diana y una buena adherencia al epitelio que la recubre (por eso se prefieren organismos con ese mismo origen), la generación de sustancias antimicrobianas, la ausencia de resistencias transmisibles a antibióticos y, sobre todo, que existan ensayos clínicos que certifiquen que las expectativas derivadas de sus buenas propiedades *in vitro*, se cumplen tras su administración a voluntarios, previniendo la aparición de cuadros concretos o coadyuvando a su resolución.

Beneficios asociados a la administración de organismos probióticos

Aquellos para los que hay una mayor evidencia se dividen en tres categorías:

- *Reversión de sintomatologías de mala digestión.* El ejemplo típico es la resolución de la intolerancia a la lactosa. Los lactobacilos la degradan e impiden así que llegue sin digerir al intestino grueso y ocasione flatulencia, distensión abdominal y diarrea, entre otros síntomas.
- *Reposición de la microbiota* después de que la residente haya sido eliminada por cualquier causa. Los casos mejor demostrados son la reversión de la diarrea causada por tratamiento con antibióticos y la de las diarreas infantiles producidas por rotavirus. En ambos casos el organismo probiótico viene a ocupar la superficie mucosa que ha quedado desierta, constituyendo así una solución de emergencia que atenúa los síntomas y facilita la recolonización por los microorganismos indígenas. En este apartado se englobaría también la prevención de recidivas de vaginosis y de vaginitis mediada por lactobacilos probióticos administrados tras el tratamiento específico con los antibióticos apropiados.
- *Prevención de la mastitis durante la lactancia.* La secreción de leche aumenta la humedad de los conductos galactóforos y crea condiciones apropiadas para el establecimiento de organismos patógenos en ellos. Recientemente se ha demostrado de manera fehaciente que lactobacilos administrados por vía oral pueden colonizar los conductos e impedir el asentamiento de bacterias indeseables, previniendo e incluso curando, las mastitis.
- *Otros:* Existen otras afecciones en las que los microorganismos probióticos parecen ejercer un efecto beneficioso, aunque la evidencia no es tan sólida como en los casos ya descritos; entre ellas podemos citar por orden de mayor a menor evidencia, la enterocolitis necrotizante (una afección típica de niños prematuros que, al ser poco frecuente, dificulta la obtención de datos con significación estadística), la enfermedad inflamatoria intestinal y la colitis pseudomembranosa.

Prebióticos

Se denomina así a compuestos no digeribles, presentes en la dieta, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos, resultando en un beneficio para la salud. Estructuralmente son oligo o polisacáridos de fructosa (FOS e inulina respectivamente) o de galactosa (GOS). También se usa la lactulosa (un disacárido de galactosa y fructosa) y el lactitol (galactosa y un polialcohol derivado de la glucosa). Su

objetivo principal es favorecer el desarrollo de las bifidobacterias, que son capaces de degradar diversos glúcidos complejos, aunque muchos *Firmicutes* y, especialmente, *Bacteroides*, también lo hacen. La proliferación subsiguiente de la microbiota indígena potenciaría su antagonismo frente a microorganismos foráneos y contribuiría a recolonizar la mucosa, por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos. Además, la fermentación de los prebióticos generará ácidos grasos de cadena corta, H₂ y CO₂. Los ácidos grasos inhibirán, presumiblemente, el crecimiento de organismos patógenos, serán utilizados como nutrientes por los enterocitos y neutralizarán los grupos amonio generados por desaminación de diversos nutrientes, entre ellos los aminoácidos. Este último efecto es el que subyace al uso de estos compuestos para la prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática. Por otro lado, los oligosacáridos incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua e incrementando el peristaltismo y los gases generados durante la fermentación aumentan el volumen de las heces, todo lo cual contribuye a su efecto laxante.

Simbióticos

Se denomina así a la mezcla de uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos. Su objetivo es favorecer el desarrollo/actividad de los probióticos y prebióticos componentes para potenciar sus propiedades saludables, generando un efecto sinérgico entre ellos. Esto implica que un producto solo puede ser denominado simbiótico si ha demostrado inducir un efecto beneficioso superior al de la suma de los generados, separadamente, por sus integrantes. Adicionalmente, se espera que esta mejora se acompañe de un incremento de la densidad de los probióticos componentes o de las actividades saludables a que dan lugar.

Referencias

1. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics* 2012; 129: 950-960.
2. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4578-4585.
3. Ringel-Kulka T. Targeting the intestinal microbiota in the pediatric population: a clinical perspective. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 226-234.
4. Torrazza MR, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011; 31 Suppl 1:S29-34.