

## Microbiota, microbioma, probióticos, prebióticos, edad y salud: conceptos intervinculados

Jorge Reinheimer

Hasta hace pocos años, la microbiota intestinal era poco más que un reservorio de gérmenes que potencialmente podrían provocar enfermedades cuando la barrera del intestino no lograba mantenerlos confinados. En contraste con esto, Louis Pasteur escribió en 1885 que los animales no podrían sobrevivir si se les privara completamente de los “microorganismos comunes”. Los experimentos con animales libres de gérmenes, desarrollados durante los años cincuenta y sesenta del siglo pasado, demostraron que la colonización microbiana en los animales es imprescindible para un crecimiento y desarrollo armónicos. Estas observaciones, ignoradas por la ciencia durante décadas, han cambiado radicalmente en los últimos años con la caracterización del microbioma humano, secuela científica de la publicación de los primeros borradores del genoma humano del 2001 en las prestigiosas revistas *Nature* y *Science* y que supuso un hito en la historia de la biomedicina.

Los seres humanos tenemos el mismo número de bacterias que células propias en nuestro organismo, apareciendo en todas las partes de nuestro cuerpo, lo que representa, aproximadamente, un kilo de nuestro peso corporal. Es lo que llamamos **microbiota** autóctona y que está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan, sobre todo, la piel y aquellas cavidades del organismo que se comunican con el exterior, que son, fundamentalmente, la vagina y el aparato digestivo. La mayor proporción de bacterias se localiza en el intestino grueso (en el colon), donde el número de bacterias es muy elevado, unos 100 billones. La microbiota oral es la segunda comunidad más diversa del cuerpo humano. Las funciones que ejerce la microbiota son esenciales para nuestra vida y , paradójicamente, nos han pasado desapercibidas. La relación es habitualmente mutualista, ya que los microorganismos nos proporcionan una serie de ventajas que van desde la protección frente a la invasión por microbios patógenos y el desarrollo del sistema defensivo inmunitario a la colaboración en la digestión de componentes de la dieta y la provisión de vitaminas y otros nutrientes esenciales. El **microbioma** sería el conjunto de los genomas de los microorganismos que forman parte de nuestra microbiota, aunque existe una tendencia a utilizar ambos términos indistintamente. Una microbiota intestinal equilibrada define el estado denominado **eubiosis**, que tiende a mantenerse estable debido a la capacidad de adaptación de la microbiota a condiciones adversas. La misma cumple presumiblemente todos los requisitos para que nos podamos beneficiar de sus efectos sobre la salud a nivel metabólico, inmunitario, neuronal y de barrera protectora, propios de un individuo sano.

Cada individuo posee una comunidad microbiana peculiar que depende de su genotipo y de la exposición temprana a los microorganismos de su entorno, pero también de la dieta y el estilo de vida, la terapia frente a las infecciones y otras enfermedades, etc. Esto implica que la colonización desde el nacimiento será diferente dependiendo de factores como el tipo de parto, del modelo de lactancia, el entorno rural o urbano en que crecemos, el nacer en un país en vías de desarrollo o

desarrollado, el uso de antibióticos, (especialmente los utilizados para combatir infecciones durante el parto y en la primera infancia), etc. Un inadecuado desarrollo de nuestra microbiota digestiva durante los primeros meses de vida por el aumento del número de cesáreas o el abandono prematuro de la lactancia materna o, ya en la edad adulta, por el abuso de antibióticos, una dieta inadecuada o el proceso del envejecimiento, nos puede llevar a un estado de **disbiosis** que implica el desequilibrio en la composición bacteriana de un nicho ecológico en comparación con el patrón considerado teóricamente “normal” y “equilibrado”, con desaparición transitoria o definitiva de alguno de los efectos beneficiosos para la salud.

La microbiota va cambiando a lo largo de la vida de cada persona siendo los primeros años y los últimos en los que más claramente se aprecian tales modificaciones. Al envejecer, se percibe un descenso en la diversidad bacteriana y también en poblaciones de bacterias beneficiosas (bifidobacterias y lactobacilos), y un incremento de bacterias anaeróbicas facultativas (enterobacterias y clostridios) (1-3).

Si bien hay contradicciones en los resultados, existen publicaciones que indican que las personas mayores que tienen salud y viven en comunidad presentan una microbiota semejante a la de los adultos jóvenes. Son únicamente las personas mayores que viven en residencias las que, aunque con la misma edad cronológica que las anteriores, muestran una microbiota muy diferente a la de los adultos. Esto introduce el concepto de “edad biológica” (menor en las personas que viven en sus casas con una dieta y ambiente social y emocional más positivos).

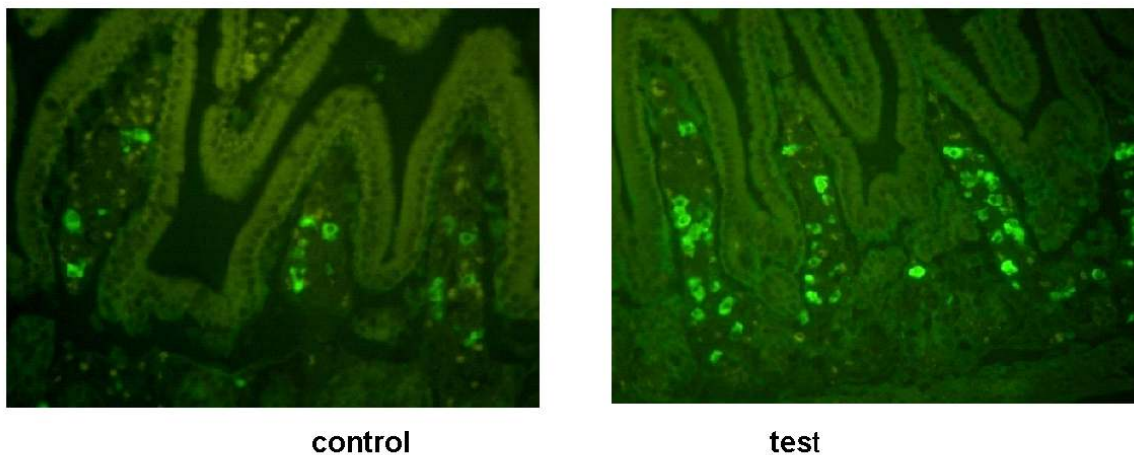
Numerosos estudios han demostrado la relación existente entre disbiosis y disfunción intestinal observándose, por ej. , un descenso de la diversidad microbiana en muestras fecales de pacientes que padecen estreñimiento crónico, principalmente debido a una disminución en las poblaciones de bifidobacterias y lactobacilos, estando acompañado de incrementos significativos en las poblaciones de Bacteroidetes, *Fusobacterium* y enterobacterias, y de especies bacterianas potencialmente patógenas, tales como *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (4). Los cambios en la microbiota frente a situaciones particulares han llevado a estudiar incluso los cambios que pueden sufrir los astronautas en los viajes espaciales.

Varios estudios han intentado caracterizar la diversidad microbiana antes, durante y después del tiempo en el cual los astronautas han permanecido en la International Space Station. En el más reciente de estos estudios (5) se analizaron muestras de saliva, piel, oído, garganta y nariz de 4 astronautas, pensando que las condiciones en la Estación (radiación y microgravedad) podrían causar disbiosis en los microbiomas y fisiología. Los resultados mostraron que la microbiota de los astronautas experimentó un cambio durante el vuelo espacial pero volvió a un estado “normal” después del regreso a la Tierra.

La composición de la microbiota en una situación de eubiosis y disbiosis es ahora posible de determinar gracias a las nuevas metodologías no dependiente de cultivos, analizando el ADN bacteriano presente en las muestras (secuenciación metagenómica), que se vincula a los diferentes microorganismos que existen en las mismas. Esto permitió avanzar rápidamente en postular cuales deberían ser los cambios en la microbiota intestinal para conducir a un estado de salud mejorada.

En las últimas décadas se ha progresado en el desarrollo y estudio de los **probióticos**, a través de su interacción con la microbiota, produciendo efectos

metabólicos, actuando como barrera en la mucosa intestinal y participando en los procesos digestivos además de modular el sistema inmune, lo que genera potenciales aplicaciones clínicas. La Fig. 1 muestra, al microscopio de fluorescencia, cómo se incrementa el número de células productoras de IgA (un indicador de estimulación inmunológica) en las vellosidades de intestino delgado de un ratón a cuyo alimento se suplementó con una bacteria probiótica.



**Fig. 1 – Incremento de células productoras de IgA en vellosidades de intestino delgado de ratón cuando el alimento se adiciona de una bacteria probiótica (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* INL2) (test) comparado con animales del grupo control (comunicación personal)**

La definición de probiótico ha evolucionado a través de los años y la última, brindada en 2014 por los expertos citados por la International Scientific Organization of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) dice que son “microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, brindan un beneficio a la salud del huésped” (6). Los probióticos más utilizadas a nivel mundial son cepas de lactobacilos y bifidobacterias. Existen actualmente una gran diversidad de alimentos que contienen bacterias probióticas dentro de la cual, las leches fermentadas (yogures, Yakult, etc) son mayoría aunque más recientemente ciertos probióticos fueron exitosamente adicionados a alimentos no fermentados (jugos de frutas, barras de cereal, helados, etc) La Fig. 2 muestra algunos de estos alimentos que existen en el mercado mundial.



**Fig. 2 – Ejemplos de alimentos que contienen bacterias probióticas (comunicación personal)**

Los efectos beneficiosos de los probióticos son cepa-específicos y no pueden ser extrapolables a otras cepas de la misma especie. Este año, los Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMIPyP) y de la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SIAMP&P) publicaron el Sumario del III Simposio Internacional de Microbiota y Probióticos y IV Simposio Internacional de Microbiota y Probióticos realizados en Buenos Aires en 2019 y 2020, respectivamente. Este documento reúne importantes aportes actualizados sobre microbiota, microbioma y probióticos, y su influencia en la salud.

Vinculada a la actividad metabólica de la microbiota intestinal, la importancia de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) es una revelación relativamente reciente por lo que mucha bibliografía está orientada a describir su protagonismo en la salud. Por eso es que, por ej., *Clostridium butyricum*, un integrante normal pero minoritario de la microbiota intestinal, haya sido recientemente revalorizado por su capacidad de producir butirato a partir de la fibra que llega intacta al intestino, dejando atrás su clásica imagen de organismo negativo en cuanto a su presencia a nivel intestinal. El butirato es fuente de energía de las células epiteliales asegurando la vida y la renovación de éstas.

Los AGCC presentan actividad antimicrobiana, reducen el pH intestinal y excluyen a bacterias potencialmente patógenas, ejerciendo un papel regulador en numerosas actividades metabólicas e inmunológicas del organismo. Acidifican el contenido colónico causando un aumento del contenido de agua en heces, una reducción de la viscosidad de las mismas y un aumento del volumen fecal, estimulándose de manera indirecta el tránsito intestinal. Estudios *in vitro* e *in vivo* han evaluado el papel que juegan los AGCC como reguladores de la motilidad intestinal. En roedores se ha demostrado que el butirato ejerce un efecto promotor de las contracciones propulsivas del colon proximal y de la velocidad de propulsión en el colon distal. La evidencia obtenida en modelos animales necesita ser validada, sin embargo, en humanos (3). Bifidobacterias y lactobacilos promueven la motilidad a través de la fermentación de carbohidratos no digeribles y la producción de AGCC, principalmente acetato, propionato y butirato. Los cambios cualitativos y cuantitativos producidos en la microbiota y en sus propiedades metabólicas/funcionales asociadas puede afectar a la motilidad intestinal mediante la modificación del entorno metabólico colónico debido al aumento de pH generado por bacterias no deseables, cambios en los patrones de fermentación de carbohidratos no digeribles y el consiguiente descenso en las tasas de producción de AGCC.

El estreñimiento tiene una incidencia del 10-30% en personas mayores de 65 años, debido a un descenso significativo de la motilidad intestinal, hábitos higiénico-dietéticos inadecuados y el uso de fármacos entre sus factores principales. El uso de probióticos ha sido propuesto como tratamiento alternativo eficaz y no invasivo que puede mejorar la sintomatología asociada al estreñimiento en ancianos.

Recientemente, la ISAPP expandió el concepto de **prebiótico** a “sustrato que es selectivamente utilizado por microorganismos del hospedador y le confiere un beneficio en salud” (3,5). Estos beneficios incluyen defensa frente a patógenos, inmunomodulación, absorción de minerales, efectos metabólicos y saciedad (7). El consenso científico sobre prebióticos mantiene el requisito del carácter selectivo de estos compuestos sobre la microbiota y que los beneficios en salud derivados se demuestren a través de estudios clínicos apropiados. Los prebióticos más investigados por la comunidad científica son los oligosacáridos procedentes de la leche materna (HMO) pero hay distintos compuestos en el mercado internacional con estas características. Entre estos, los principales son la inulina, las oligofruktosas (también denominados fructo-oligosacáridos, FOS), el disacárido lactulosa y los galacto-oligosacáridos (GOS). Existen otros considerados prebióticos emergentes, actualmente en fase de estudio, entre los que se incluyen los  $\alpha$ -galactósidos, el almidón resistente, pectooligosacáridos y prebióticos no carbohidratos como los polifenoles. Un mecanismo clave por el cual los prebióticos ejercen beneficios para la salud humana es también mediante la producción de AGCC al ser utilizados como alimento de la microbiota intestinal benéfica. El tratamiento con 20 g/día de inulina durante un periodo de 19 días a ancianos que padecían estreñimiento condujo a un aumento en las poblaciones de bifidobacterias y un descenso de enterobacterias en muestras fecales, aumentando el número de deposiciones semanales. La administración de 10 g de FOS/día durante un periodo

de 4 semanas produjo un aumento de las poblaciones de bifidobacterias en muestras fecales en comparación al grupo control; este efecto bifidogénico se mantuvo durante un período de 4 semanas tras el tratamiento (4).

Los **simbióticos**, definidos recientemente por la ISAPP como “una mezcla de microorganismos vivos y sustrato selectivamente utilizados por los microorganismos del hospedador que le confiere un beneficio en salud” (6), han demostrado incrementar las poblaciones de bifidobacterias y lactobacilos, mejorar la frecuencia de las deposiciones y la integridad de la mucosa, aumentar la producción de butirato, disminuir la respuesta pro-inflamatoria y mejorar el metabolismo lipídico. En este sentido, y como ejemplo, un suplemento simbiótico compuesto por FOS y *B. longum* W11 en 297 pacientes durante 60 días ejerció un efecto beneficioso en personas obesas que padecían estreñimiento y estaban sometidos a una dieta hipocalórica. Un simbiótico comercialmente disponible que contenía FOS y una preparación probiótica multicepa (cepas de *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* and *B. lactis*) fue administrado a mujeres que padecían un estreñimiento crónico durante un período de 30 días, observándose un aumento en el número de deposiciones sin observarse efectos secundarios tales como flatulencia, hinchazón abdominal y dolor) (4).

### Conclusiones

No es aventurado predecir que los conocimientos sobre la composición y funciones de las comunidades de nuestros propios microorganismos que forman todo un ecosistema van a ser el primer gran avance de la medicina del siglo XXI. Tras décadas de investigación básica y clínica, en la actualidad se dispone de información clara y precisa sobre la microbiota y las diversas estrategias para su modulación: probióticos, prebióticos, simbióticos y trasplante fecal. Es también probable que en muchas de las enfermedades de las cuales se desconoce su causa se pueda hallar que la microbiota juegue un rol importante. Aun así, hay que ser cautos y es probable que muchas enfermedades que siguen preocupando a la población por su difícil abordaje terapéutico sigan sin respuesta. Sin embargo, seguramente la modulación de la microbiota, aunque no haga desaparecer las enfermedades, podrá mitigar muchos de los síntomas y, en general, mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

### Referencias

- 1- Elisa C. Ale and Ana G. Binetti (2021). Role of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Elderly: Insights Into Their Applications. *Frontiers in Microbiology* 12, (<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.631254>).
- 2- Mónica De la Fuente del Rey (2021). Microbiota y su impacto en el envejecimiento. En: *Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos*, 12(1), 22-29
- 3- Guillermo Alvarez Calatayud y Luz Taboada castro (2021). Microbiota y probióticos: Dónde estamos y hacia dónde vamos? En: *Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos*, 12(1), 22-29.

- 4- Alfonso Clemente, Francisco Guarner, Nuno Correia, Georgina Logusso y Guillermo Alvarez Calatayud (2021). Impacto de prebióticos y probióticos en el estreñimiento y la regulación del tránsito intestinal. En: Anales de Microbiota, Probióticos y Prebióticos, 12(1), 22-29
- 5- Michael D. Morrison, James B. Thissen, Fathi Karouia, Satish Mehta, Camilla Urbaniak, Kasthuri Venkateswaran, David J. Smith and Crystal Jaing (2021). Investigation of Spaceflight Induced Changes to Astronaut Microbiomes. Frontiers in Microbiology 12 (<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.659179>)
- 6- Gabriel Vinderola and Patricia Burns (2021). The Biotics Family. Chapter 1. In "Probiotics and Prebiotics in Foods. Challenges, Innovations and Advances". Adriano Gomes da Cruz, C. Senaka Ranadheera, Filomena Nazzaro, Amir Mortazavian (Editors), Elsevier Inc.
- 7- Gibson G, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ (2017). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat. Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14: 491-50