



# MICROBIOTA *y* SALUD

APORTACIONES DE LOS PROBIÓTICOS  
Y NUTRIENTES ESPECÍFICOS



**DR. JAVIER ARANCETA BARTRINA**

DOCTOR EN MEDICINA Y NUTRICIÓN  
ESPECIALISTA EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA  
PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN COMUNITARIA (SENC)





# MICROBIOTA *y* SALUD

APORTACIONES DE LOS PROBIÓTICOS  
Y NUTRIENTES ESPECÍFICOS

**DR. JAVIER ARANCETA BARTRINA**

DOCTOR EN MEDICINA Y NUTRICIÓN  
ESPECIALISTA EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA  
PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN COMUNITARIA (SENC)

|   |  |    |
|---|--|----|
| Presentación                                  |  | 3  |
| Introducción                                  |  | 7  |
| La microbiota intestinal humana               |  | 9  |
| Evolución de la microbiota con la edad        |  | 13 |
| Microbiota y alimentación                     |  | 15 |
| Restauración del microbioma                   |  | 21 |
| Los prebióticos                               |  | 25 |
| Los probióticos                               |  | 27 |
| Algunos prebióticos utilizados en terapéutica |  | 31 |
| Nutrientes de interés para la microbiota      |  | 35 |
| Bibliografía                                  |  | 41 |





Alberto Alcocer 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73  
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN:  
Depósito Legal:

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.



# Presentación

El ser humano crece y se desarrolla en el útero materno en un hábitat casi exento de microorganismos. A partir de la ruptura de las membranas, y en contacto con el canal del parto y el ambiente externo, el ser humano permanece colonizado por bacterias de distinta índole en todo su periplo vital. Esta relación con las bacterias tiene una funcionalidad de simbiosis: ambos compartimentos obtienen beneficios de esta estrecha relación, que tiene una mayor expresión en el tubo digestivo, cavidad oral, conducto vaginal, uretral, epidérmico y ocular.

Las bacterias que acompañan al organismo humano desempeñan múltiples e importantes funciones con repercusión en la barrera defensiva, en el sistema inmunológico, en la función nutricional y metabólica, en la síntesis de componentes bioactivos y en el equilibrio entre distintos órganos y sistemas. La pérdida de esta armonía funcional origina la aparición de múltiples trastornos y desarreglos a nivel intestinal, urogenital, cerebral, dermatológico y sistémico que en los últimos años se relacionan con cambios cuantitativos y cualitativos de la microbiota local y, de manera más significativa, de la microbiota intestinal.

El cuidado del microbioma saludable pasa por evitar los factores y componentes que pudieran alterar su adecuado funcionamiento (tóxicos, antibióticos, estrés, dieta inadecuada...) y también aportar microorganismos viables (probióticos) que aporten valor añadido a la microbiota autóctona o complementen sus carencias. De manera más sencilla también podremos ayudar a su buen estado de salud a partir de sustancias (prebióticos) que estimulen el crecimiento y la proliferación de los microorganismos favorables. Si unimos las dos iniciativas (simbióticos), estaremos favoreciendo un mejor efecto terapéutico o preventivo sobre este "órgano microbiano" de tanta repercusión en el adecuado funcionamiento del organismo humano.

Aunque en un formato empírico, la historia nos muestra el interés de muchos eruditos y científicos en aportar al organismo alimentos o productos alimenticios con esta función trófica sobre la todavía desconocida, aunque intuida, microbiota. Ya en el 76 a.C., el historiador romano Plinius recomendaba la ingesta de productos lácteos fermentados para tratar la gastroenteritis. Muchos años antes, el Antiguo Testamento había atribuido la longevidad de Abraham a su costumbre de consumir leche ácida (*Génesis* 18:8).

Ubicados en los albores de la microbiología, Carre (1887)<sup>(1)</sup>, con su estudio sobre antagonismos entre las bacterias, y sobre todo Metchnikoff (1907)<sup>(2)</sup>, que afirmó que el consumo de yogur conteniendo lactobacilos (*Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*) inducía una reducción de las bacterias tóxicas del intestino, teniendo como consecuencia un aumento en la longevidad del individuo, dan paso a una nueva época del conocimiento relacionado con la acción beneficiosa de determinados productos sobre la salud intestinal y general.

A mediados del siglo xx, Lilly y Stillwell (1965)<sup>(3)</sup> introdujeron el término inicial de probiótico: "sustancias secretadas por un microorganismo que estimula el crecimiento de otro". Años más tarde, Fuller (1989)<sup>(4)</sup> mejoró el término como: "suplemento alimenticio microbiano vivo que afecta beneficiosamente al animal hospedero, mejorando su balance microbiano intestinal".

En la actualidad, los probióticos y prebióticos forman parte de los alimentos funcionales y su acción positiva está contrastada en muchas situaciones: prevención de diarreas inducidas por antibióticos, prevención temprana de la dermatitis atópica, mejora de la evolución en pacientes celíacos o con trastornos intestinales de carácter inflamatorio, cuadros infecciosos recidivantes, etc. Se sigue investigando con gran intensidad su potencial acción terapéutica en procesos alérgicos, trastornos psicológicos y psiquiátricos, síndrome metabólico, obesidad y otras patologías crónicas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2002) ha propuesto para los probióticos una definición muy concreta, que también ha sido aceptada por la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP): "microorganismos vivos que, cuando son administrados en la cantidad adecuada, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped". Estamos hablando de una selección específica de microorganismos con efectos cepa-dependientes



y que su acción está sujeta a una cantidad adecuada. Una dosis terapéutica eficaz debe contener entre  $10^6$  y  $10^9$  unidades formadoras de colonias (UFC), con esta posología, durante varios días consecutivos.

Los principales microorganismos probióticos son *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. y *Saccharomyces boulardii* (no humano). Su comercialización está sujeta a estrictos controles de seguridad, aunque, hasta la fecha, la European Food Safety Authority (EFSA) no ha autorizado alegaciones de salud para productos comerciales.

Como veremos en esta monografía, las formulaciones con probióticos, prebióticos y algunos micronutrientes complementarios son una opción eficaz en un amplio elenco de situaciones de salud orientadas a población infantil, pero también de interés en otras etapas de la vida. Estos productos bioactivos son una terapia complementaria en base a los protocolos terapéuticos establecidos según la evidencia científica y deben estar supervisados por el médico o profesional de salud. En ciertas situaciones, la suplementación con probióticos estaría inicialmente contraindicada: prematuridad, inmunodeficiencia, prescripción simultánea de sulfasalazina, síndrome de intestino corto y toma de inmunosupresores.

Las acciones preventivas o terapéuticas con suplementos, alimentos funcionales o fármacos deberían ir acompañadas de una alimentación saludable y de prescripción individualizada, teniendo en cuenta que muchos alimentos tienen efecto prebiótico y son el sustrato ideal para la mejora y la adecuación del microbioma a los parámetros de normalidad o eubiosis.

En base al conocimiento actual, el consejo dietético debería acercarse a un perfil alimentario a base de alimentos de origen vegetal de temporada, priorizando frutas, verduras, frutos rojos, frutos secos naturales, cereales y productos derivados elaborados con harinas de grano entero. Tienen interés las dietas bajas en grasa, priorizando el consumo de aceite de oliva virgen extra de extracción en frío, con cantidades muy moderadas de carnes rojas, carnes procesadas y alimentos con elevado contenido en azúcar, sal o grasas saturadas. Se debe priorizar el consumo de legumbres, carnes blancas, pescado fresco, huevos y otras fuentes de proteínas de origen vegetal. Algunos probióticos de origen natural podemos encontrarlos en los yogures frescos, el kéfir, el jocoque, el chucrut y el *kimchi*, entre otros.

# Microbiota y salud

APORTACIONES DE LOS PROBIÓTICOS Y NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Algunas bebidas, especies o productos con elevado contenido en polifenoles pueden ser una opción viable en población adulta. Ningún producto debería intentar sustituir la excelencia de una alimentación adecuada y un estilo de vida saludable en toda su dimensión.

**Dr. Javier Aranceta Bartrina**

*Doctor en Medicina y Nutrición*

*Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública*

*Presidente del Comité Científico de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Académico Numerario de la Real Academia de*

*Medicina del País Vasco*





# Introducción

Los microorganismos, sobre todo bacterias, que habitan en nuestro intestino se conocen como microbiota intestinal. En el momento actual conocemos que estos biocomponentes son los encargados de cooperar con nuestro organismo en la defensa de las enfermedades, tomar parte en los procesos de digestión, absorción y síntesis de muchos nutrientes, y de suministrar a nuestro cuerpo, incluido el sistema nervioso central, diversos componentes que pueden ayudar a mantener el estado de salud o, por el contrario, alterar el equilibrio de los procesos fisiológicos normales. Las bacterias constituyen la mayor parte de la flora en el colon y hasta el 60 % de la masa seca de las heces.

Las características de la microbiota intestinal están condicionadas por múltiples factores, entre los que podemos destacar la dieta, los estilos de vida, los factores emocionales y otros aspectos de nuestro hábitat. Las alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de este *pool* de microorganismos pueden favorecer la aparición de enfermedades, como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la obesidad, el síndrome metabólico, la depresión y otros trastornos neurológicos.

La dieta es el sustrato fundamental que permite modular el estatus de la microbiota intestinal. Junto con la alimentación convencional, determinados componentes con acción prebiótica, probiótica o simbiótica pueden ser buenos aliados a la hora de mejorar el perfil de la flora intestinal y, de manera especial, ayudar a la reversión de alteraciones que pudieran derivarse del consumo de determinados fármacos, dietas inapropiadas, tóxicos específicos, secreciones intestinales anómalas o situaciones de estrés. El objetivo consistiría en conseguir de manera permanente la homeostasis intestinal o "equilibrio de Nash". Existen dos proyectos a escala mundial que están marcando la dirección en esta nueva vía de conocimiento: el *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* (MetaHIT) en Europa, el *Human Microbiome Project* (HMP) en Estados Unidos y el MicroObes en Francia.





# La microbiota intestinal humana

El intestino humano cuenta con cerca de 100 billones de bacterias y otros microorganismos que viven en una situación de simbiosis tanto de tipo comensal como de mutualismo con el organismo, y donde los mecanismos de defensa los reconocen inicialmente como microorganismos beneficiosos. La barrera digestiva supone unos 400-600 metros cuadrados de barrera epitelial. Esta barrera intestinal dispone del 80 % de las células con potencial inmunológico, 800 especies y 7.000 subespecies de bacterias, que representan casi 2 kg de peso corporal en una persona adulta de 70 kg.

Podemos definir la microbiota como el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto intestinal. En condiciones normales, cada individuo tiene su microbioma característico, con diferencias cuantitativas y cualitativas singulares. A pesar de las diferencias interpersonales, las microbiotas de personas sanas podrían ser funcionalmente equivalentes.

Se conoce como microbioma el conjunto de todos los genomas de los microorganismos del tracto intestinal. Estamos ante un nuevo "órgano" funcional, con gran trascendencia en el estado de salud y con un gran número de interrogantes por descubrir.

La composición de la microbiota está formada fundamentalmente a partir del grupo de Bacteroidetes (23 %) gramnegativos, Firmicutes (65 %) grampositivos y Actinobacterias (5 %) grampositivas. Además, se pueden encontrar al menos 127 géneros de bacterias condicionadas también por factores genéticos y ambientales. Los Firmicutes son la familia que se encuentra en mayor proporción, incluye más de 200 géneros y los más importantes son los *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium* (tabla 1). Las diferentes composiciones del microbioma intestinal permitiría clasificar a los indivi-

duos y grupos poblacionales según su “enterotipo”. Estos perfiles bacterianos y su proporcionalidad podrían ayudarnos a establecer riesgos o indicadores diagnósticos de interés para la prevención o tratamiento de algunas patologías. En general, las personas sanas presentan una mayor diversidad bacteriana, que tiende a disminuir con la edad, sobre todo la presencia de *Bifidobacterium spp.*

**Tabla 1. Clasificación de las bacterias intestinales**

|                                  |  |  |  |   |
|----------------------------------|--|--|--|---|
| <b>Filo</b>                      | Firmicutes   | Bacteroidetes<br>(dominio bacteria)  | Bacteroidetes  | Actinobacteria  |
| <b>Clase</b>                     | Clostridios  | Bacteroidia  | Bacteroidetes  | Actinobacteria  |
| <b>Orden</b>                     | Clostridiales  | Bacteroidales  | Bacteroidales  | Bifidobacteriales   |
| <b>Familia</b>                   | <i>Ruminococcaceae</i>   | <i>Bacteroidaceae</i>  | <i>Prevotellaceae</i>  | <i>Bifidobacteriaceae</i>   |
| <b>Género</b>                    | <i>Ruminococcus</i>  | <i>Bacteroides</i>   | <i>Prevotella</i>  | <i>Bifidobacterium</i>  |
| <b>Anaerobio/<br/>aerobio</b>    | Anaerobios   | Anaerobios<br>(aerotolerantes)   | Anaerobios   | Anaerobios  |
| <b>Gram</b>                      | Positivo   | Negativo   | Negativo   | Positivo  |
| <b>Otras<br/>características</b> | A esta especie pertenecen los <i>Lactobacillus: casei, paracasei, rhamnosus</i> (son aerotolerantes) | Algunos de ellos son: <i>B. faecis, B. fragilis</i> (patógeno implicado en la resistencia a antibióticos), <i>B. intestinalis</i> , etc. | Predominantes en microbiota de dietas ricas en vegetales y escasa en proteínas y grasa | Algunos de ellos son: <i>B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. lactis, B. longum, B. minimum, B. suis, B. thermacidophilum, B. thermophilum</i> |

Tomada de la referencia 5.

Para caracterizar los microorganismos, se denominan según el género, especie y cepa. En general las propiedades son cepa-dependientes (tabla 2).

**Tabla 2. Caracterización de los microorganismos**

| Género                                | Especie          | Cepa       |
|---------------------------------------|------------------|------------|
| <i>Lactobacillus</i>                  | <i>Rhamnosus</i> | CNCMI-4036 |
| Las propiedades son cepa-dependientes |                  |            |



## ALGUNAS ACCIONES VINCULADAS A LA MICROBIOTA INTESTINAL (figura 1)

1. Resistencia y regulación de la colonización de gérmenes patógenos de origen externo o de génesis endógena.
2. Colaboración en la digestión de los alimentos para favorecer o modular la biodisponibilidad de sus componentes.
3. Síntesis de algunas vitaminas (K, grupo B...) y absorción de oligoelementos.
4. Estabilización de la barrera intestinal y de la funcionalidad de la capa mucosa protectora.
5. Puesta a punto de la funcionalidad de los linfocitos y otras estructuras inmunitarias a nivel local y general.
6. Estimulación del peristaltismo y de la destrucción de xenobióticos con la ayuda de la síntesis de ácidos grasos de cadena corta a partir de los sustratos de la dieta.
7. Síntesis de componentes psicoactivos que favorecen la funcionalidad bidireccional del eje intestino-cerebro, tan importante para el equilibrio emocional y la salud mental.

### Figura 1. Funciones metabólicas de la microbiota

|                           |   |   |
|---------------------------|---|---|
| Hidrólisis y fermentación | → | H <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> , AGCC |
| Putrefacción              | → | Amoniaco, fenoles, aminas, indoles                        |
| Ácidos biliares           | → | Desconjugación, deshidroxilación                          |
| Xenobióticos              | → | Degradación, (in)activación                               |

## ADQUISICIÓN DE LA MICROBIOTA

El intestino del feto es básicamente aséptico, aunque en determinados casos se han detectado algunos componentes de la microbiota materna en el cordón umbilical.

# Microbiota y salud

APORTACIONES DE LOS PROBIÓTICOS Y NUTRIENTES ESPECÍFICOS

La colonización bacteriana comienza en el tránsito por el canal del parto, incluida la zona perianal, y se completa en buena medida a partir de la lactancia materna (predominio de lactobacilos y bifidobacterias, como *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus epidermidis* y *Bifidobacterium longum*) y componentes del hábitat. La introducción de la alimentación complementaria modifica progresivamente el perfil bacteriano hasta alcanzar una composición similar a la del adulto a los 4-6 años de edad.

La microbiota intestinal está fuertemente influenciada por el genotipo, la vía de nacimiento, el patrón alimentario, la incorporación de probióticos, la edad, el hábitat, el consumo de fármacos, los aspectos emocionales y otros estilos de vida.

## CARACTERIZACIÓN DE LA MICROBIOTA

El 16S ARN ribosómico (ARNr) es la macromolécula más ampliamente utilizada en estudios de filogenia y taxonomía bacteriana. Las técnicas se fijan como objetivo las secuencias de nucleótidos de la subunidad ribosómica ARNr 16S.

Diferentes técnicas permiten realizar cultivos, determinar el ADN (PCR-Q con cebadores específicos), secuenciar el ADN e identificar especies bacterianas mediante el ADI-TOF-MS y la pirosecuenciación 454 mediante luminiscencia, con información taxonómica de alta calidad (tabla 3).

**Tabla 3. Bacterias más frecuentes en la microbiota intestinal humana**

| Género                    | Filo           |
|---------------------------|----------------|
| <i>Bacteroides</i>        | Bacteriodetes  |
| <i>Bacillus</i>           | Firmicutes     |
| <i>Bifidobacterium</i>    | Actinobacteria |
| <i>Clostridium</i>        | Firmicutes     |
| <i>Enterococcus</i>       | Firmicutes     |
| <i>Eubacterium</i>        | Firmicutes     |
| <i>Fusobacterium</i>      | Fusobacteria   |
| <i>Peptostreptococcus</i> | Firmicutes     |
| <i>Ruminococcus</i>       | Firmicutes     |
| <i>Streptococcus</i>      | Firmicutes     |

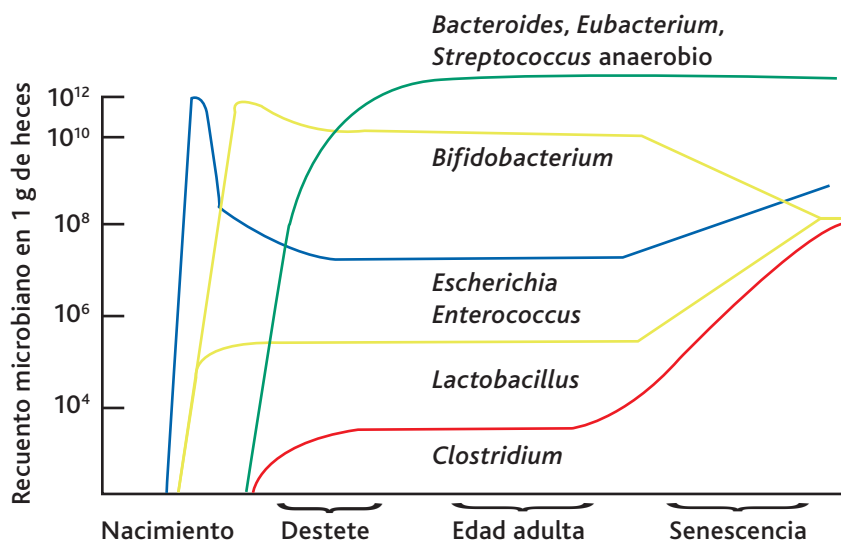


# Evolución de la microbiota con la edad

En los nacidos a término hay un orden de implantación de la flora intestinal, de tal manera que al tercer día ya tenemos la presencia de anaerobios estrictos, como las bifidobacterias y los *Lactobacillus*. Existe evidencia de presencia bacteriana saprófita en el líquido amniótico, sangre de cordón y membranas fetales, así como de presencia de un microbioma placentario específico.

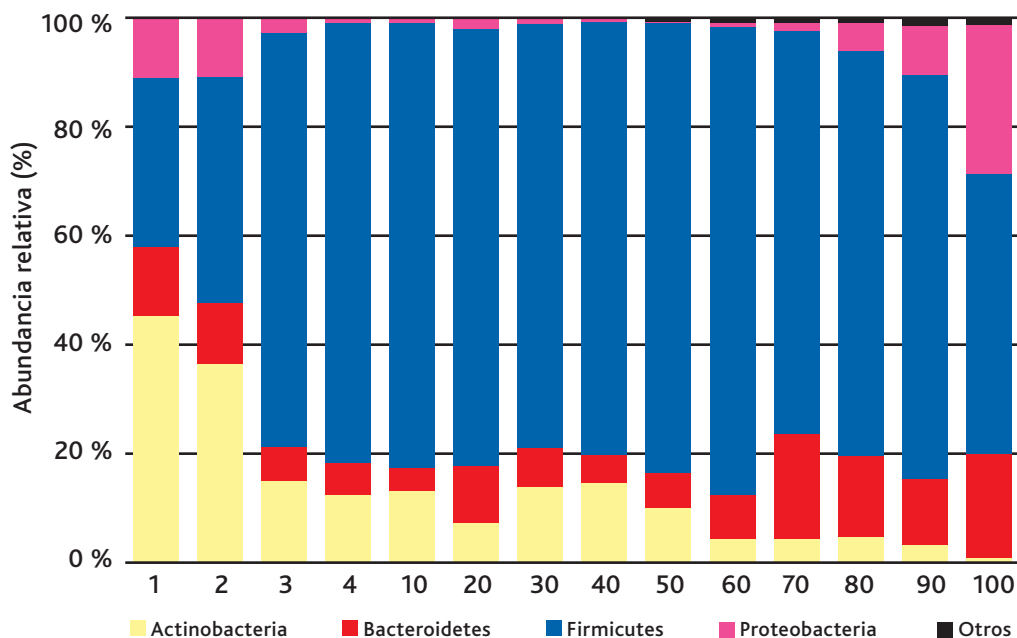
En los bebés que lactan al pecho el aporte de oligosacáridos bifidógenos favorece la presencia de las especies *breve*, *infantis* y *longum*. En las figuras 2 y 3, relacionadas con el estudio de Morinaga Milk de 2017<sup>(6)</sup>, se muestra los cambios secuenciales de la microbiota intestinal de lactantes a centenarios.

Figura 2. Evolución de la microbiota con la edad



Tomada de la referencia 6.

Figura 3. Mayor presencia de actinobacterias en la etapa infantil



Tomada de la referencia 6.

Mientras que las proteobacterias aumentan con la edad, el filo Actinobacteria, incluida la bifidobacteria (la bacteria predominante en niños pequeños), disminuye rápidamente después del destete, y disminuye aún más después de los 60 años. También podemos observar el predominio del filo Proteobacteria, como la *Escherichia coli*, en niños pequeños y ancianos.

La plataforma *Gut Microbiota for Health* y el estudio europeo ELDERMET plantean la evolución de la microbiota con la edad y su posible relación con el declinar inmunológico y con una mayor susceptibilidad a determinadas patologías. En la infancia encontramos un camino hacia el aumento de la diversidad bacteriana. A partir de los 4 años, el camino hacia la diversidad y estabilidad tendrá su punto de inflexión a partir de los 60 años, con una pérdida progresiva de la diversidad y de algunos tipos de microorganismos. El proyecto ELDERMET pretende investigar el interés de la dieta en la mejora de la funcionalidad de la microbiota en personas mayores y la puesta a punto de ingredientes o alimentos que permitan cumplir ese objetivo.





# Microbiota y alimentación

El tipo de alimentación condiciona los componentes de la microbiota intestinal. Una dieta rica en aminoácidos sulfurados (metionina y cisteína), sulfatos inorgánicos o sulfitos promueve la presencia en mayor medida de bacterias sulfatorreductoras, como las *Desulfomonas* spp. y los *Desulfovibrio* spp. El origen de las proteínas de la dieta genera perfiles bacterianos diferenciados. Los aportes elevados de grasas generan una disminución del género *Bifidobacteria* spp. El sumatorio de una dieta rica en grasas y azúcares simples induce una disminución importante de *Bacteroides* spp. y un aumento de *Enterococcus* spp.

El aporte de polisacáridos poco solubles genera un aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta. Los polifenoles incluidos en la bebida de coco incrementan de manera importante la presencia de *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp. e inducen la disminución de *Clostridia histolyticum*. Los compuestos fenólicos contenidos en una infusión de té son capaces de reducir la proliferación de *Bacteroides* spp. y de bacterias patógenas, como el *Clostridium perfringens* y el *Clostridium difficile*.

A partir de una alimentación vegetariana se describe un aumento del 12 % del ADN bacteriano en relación a los omnívoros, mayor presencia de *Prevotella*, menor nivel de pH y de hemoglobina A1c. Por otra parte, incorporan menores cantidades de B<sub>12</sub> y ácidos grasos omega-3, con mayores niveles de homocisteína, lo que representa un inconveniente en relación a la patología cardiovascular, por lo que se recomienda en estos colectivos la suplementación con vitamina B<sub>12</sub> y ácidos grasos omega-3.

La dieta con productos animales incrementa sobre todo el filo Bacteroides, y sobre todo la presencia de *Bilophila wadsworthia*, implicada en procesos in-

flamatorios intestinales. La dieta cárnica disminuye la familia de Firmicutes y aumenta la secreción de ácidos biliares.

La ingesta de carne roja genera una mayor producción de trimetilamina N-óxido (TMAO), derivada de la ingesta de compuestos ricos en trimetilamina, como la colina, la L-carnitina y la fosfatidilcolina. Esta sustancia está fuertemente relacionada con las lesiones aterogénicas de la enfermedad cardiovascular. La producción de colina y betaína está vinculada a la microbiota de sujetos carnívoros. La colina y la L-carnitina son metabolizadas por la microbiota con producción de trimetilamina, que es oxidada a TMAO en el hígado. Es importante señalar que es posible inhibir en buena medida la producción de endotoxinas. Una buena medida consiste en incorporar vegetales amargos con la ingesta de carne. "Comerán la carne asada, con pan sin levadura y con vegetales amargos" (*Éxodo* 12:8).

Las diferentes enfermedades más prevalentes en las sociedades desarrolladas presentan un perfil de microbiota característico y singular. La obesidad se ha asociado a aumentos en la presencia relativa de Firmicutes y reducciones proporcionales en la cantidad de Bacteroidetes. En las personas obesas se ha observado un aumento significativo en la presencia de *Methanobrevibacter smithii*, microorganismo capaz de un mayor aprovechamiento del aporte energético de la dieta y que genera también una mayor producción de metano.

Desde el punto de vista práctico, sería de gran interés definir los enzimatipos, caracterizando las enzimas intestinales de cada persona para valorar su capacidad de digestividad potencial de los polisacáridos de la dieta y la posible suplementación con probióticos, para asegurar una microbiota intestinal saludable. Estas consideraciones también podrían utilizarse para minimizar el efecto de los antibióticos y otros fármacos.

El consorcio europeo MetaHit ha comunicado la existencia de tres enterotipos predominantes de la microbiota intestinal en personas sanas. Estos enterotipos se han determinado en función de las bacterias que constituyen el núcleo del microbioma:

- **Enterotipo 1:** con predominio del género *Bacteroides*, obtiene su energía principalmente de la fermentación de carbohidratos (polisacáridos de origen vegetal) y proteínas. Son más efectivos en la síntesis de algunas vitaminas del grupo B (riboflavina).



- **Enterotipo 2:** con predominio del género *Prevotella* y *Desulfovibrio*, especializado en la degradación de mucinas y en la síntesis de vitamina B<sub>1</sub> y ácido fólico.
- **Enterotipo 3:** con predominio del género *Ruminococcus*, especializado en la degradación de celulosas, mucinas y con gran actividad glicolítica.

Las especies con mayor perfil sacarolítico presentes en el colon pertenecen a los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Eubacterium*. Las especies proteolíticas, a los géneros *Bacteroides* y *Clostridium*.

## LECHE MATERNA

Los componentes de la leche materna desarrollan una gran capacidad para el desarrollo de una población bacteriana funcional, con presencia de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Lactococcus*, entre otros. Por otra parte, aportan al lactante una microbiota similar a la de la madre (ruta enteromamaria), con presencia diferencial de *S. epidermidis* en las heces de los lactantes alimentados al pecho. En la leche materna encontramos también componentes con acción prebiótica: lactoferrina, lisozimas, galactooligosacáridos (GOS) y fructooligosacáridos (FOS). La presencia de estos componentes y de inmunoglobulina A (IgA) secretora le imprimen una elevada capacidad bactericida, inmunomoduladora y antiinflamatoria que apoya la recomendación de promocionar la lactancia materna exclusiva o mixta durante, al menos, los primeros 6 meses de vida, siendo positiva su proyección complementaria hasta los 12 meses. Se deben favorecer los cuidados dietéticos, higiénicos y ambientales dirigidos a la madre durante el periodo de embarazo y lactancia.

## PAPEL DE LA FIBRA

El término fibra dietética fue acuñado por Hipsley en 1953<sup>(7)</sup> para definir aquellos componentes de la dieta que no podían ser digeridos en todo o en parte por las enzimas digestivas humanas y cuyo origen era la pared celular de los vegetales, incluyendo la celulosa, la hemicelulosa, la lignina (fibra dietética insoluble), los distintos polisacáridos, los oligosacáridos, las gomas, los mucílagos y las pectinas (fibra dietética soluble). Todos ellos resistentes a la digestión

y absorción en el intestino delgado, con fermentación parcial o completa en el intestino grueso.

Muchos de estos componentes de la fibra dietética desarrollan un efecto prebiótico sobre la microbiota intestinal. El término prebiótico fue introducido por Gibson en 1995<sup>(8)</sup>, relacionando la presencia de esos componentes con la estimulación del crecimiento de microorganismos beneficiosos en la luz del colon, principalmente cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Los beneficios asociados a la ingesta adecuada de fibra se centran, por una parte, en la disminución de los niveles de colesterol plasmático y disminución del índice glucémico en el caso de la fibra soluble, y por otra, en el aumento en la velocidad del tránsito intestinal en el caso de la fibra insoluble, con un menor efecto nocivo de los xenobióticos presentes en la luz intestinal, tamponados por la presencia de fibra soluble y eliminados a mayor velocidad por los restos de fibra insoluble. El efecto bifidogénico de los prebióticos (inulina, FOS, GOS, entre otros) ha sido puesto en valor en el tratamiento de diferentes patologías inflamatorias de afectación intestinal, como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, y la inducción de un descenso en la población de Firmicutes.

La fermentación de la fibra dietética genera la producción de ácidos grasos de cadena corta, gases (metano, hidrógeno y anhídrido carbónico) y otros metabolitos secundarios.

Los principales ácidos grasos de cadena corta generados por la fermentación de residuos vegetales son el acetato, el propionato y el butirato, que pueden ser absorbidos a lo largo de la mucosa y a los que se atribuye interesantes efectos beneficiosos tanto a nivel tópico como a nivel general:

- Disminución del pH en el componente intestinal.
- Inhibición en el desarrollo de patógenos.
- Fuente de energía para los colonocitos y síntesis de mucina.
- Neutralización de grupos amonio ( $\text{NH}_4^+$ ).
- Aumento del peristaltismo intestinal.
- Incremento en la solubilidad de las sales biliares.



- Ayuda en la absorción de magnesio, calcio y hierro.
- Efecto inmunomodulador (inhibición de la síntesis del factor de necrosis tumoral-alfa –TNF- $\alpha$ –) y apoyo a la función barrera.
- Intervención a nivel hepático en la gluconeogénesis y en la síntesis hepática de colesterol.
- Fuente supletoria de energía a nivel muscular.

En los últimos años se viene estudiando también el efecto individualizado de diferentes componentes de la dieta mediterránea sobre la microbiota intestinal y su funcionalidad. Parece claro el papel positivo de los cereales integrales de grano entero, las legumbres y las frutas ricas en pectina y vitamina C (manzanas, naranja). Los polifenoles son capaces de modular la tipología bacteriana y la génesis de metabolitos, con puntos de interés para los frutos rojos, el cacao puro, el vino tinto y el agua de coco.

El aceite de oliva virgen extra es una grasa de elección prioritaria en el marco de una dieta saludable, aunque los ácidos grasos monoinsaturados podrían tener un efecto proinflamatorio en personas ancianas, en las cuales habría que valorar el interés de aportar aceites de semillas con elevado contenido en omega-6.





# Restauración del microbioma

1. Modificaciones en la dieta. Intervención nutricional genérica (respuestas diferenciales).
2. Dietas de precisión.
3. Promotores de bacterias saludables: prebióticos, fibra dietética.
4. Inhibidores de especies nocivas: bacteriocinas, bacteriófagos.
5. Antibióticos de estrecho espectro: eritromicina, clindamicina...
6. Probióticos.
7. Trasplante fecal.
8. Transferencias microbianas.

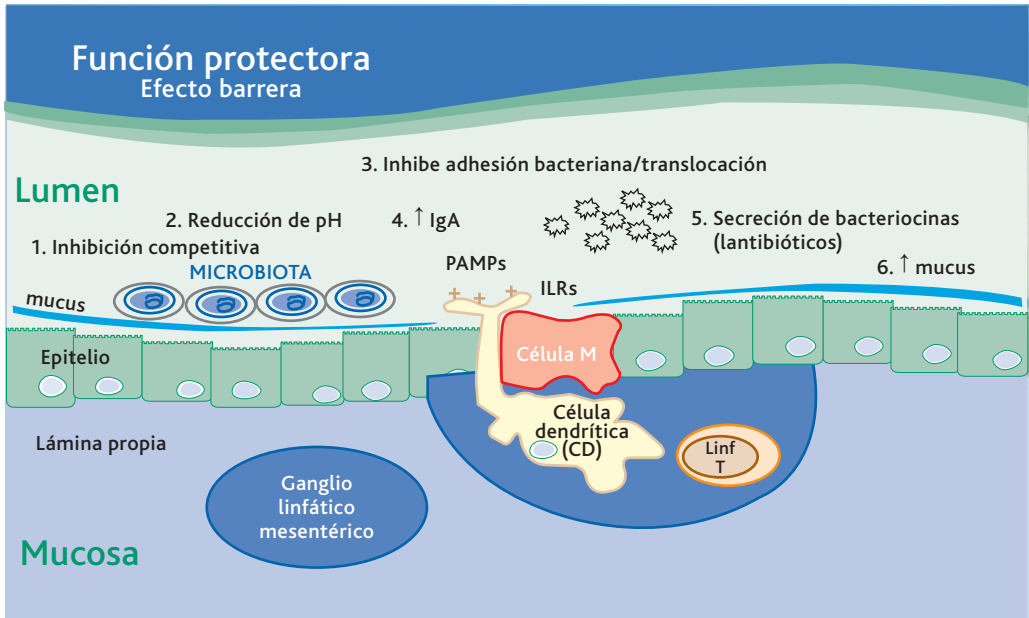
## MICROBIOTA INTESTINAL. FUNCIÓN PROTECTORA: EFECTO BARRERA

La microbiota intestinal ejerce una función protectora (figura 4), un efecto barrera para proteger y modular el paso de sustancias a través del epitelio y la lámina propia intestinal o la presencia y proliferación de microorganismos nocivos. Estas acciones pueden ser apoyadas por los probióticos:

- Inhibición competitiva con microorganismos patógenos.
- Reducción del pH del lumen.
- Inhibición de la adhesión bacteriana.
- Aumento de la secreción de IgA.

- Secreción de bacteriocinas (lantibióticos).
- Aumento de la presencia de mucus.

Figura 4. Función protectora de la microbiota y probióticos



Adaptada de referencia 9.

## SISTEMA INMUNITARIO

Sistema encargado de la defensa del organismo ante elementos extraños o endógenos que puedan suponer una alteración de su normal funcionamiento. Se trata de un entramado sistémico y local perfectamente coordinado a través de mecanismos, celulares, humorales, enlazando entre sí señalizadores precisos. Timo, bazo, médula ósea, sistema linfático y microbiota son las principales estructuras encargadas del proceso.

- Respuesta innata, inespecífica: TLR (receptores *toll-like*) en macrófagos para reconocer bacterias. Linfocitos TCR intestinales.





- Respuesta adaptativa, específica frente a antígenos concretos. Tipo humoral (anticuerpos IgA, IgG, IgM...), celular (linfocitos Th1, Th2, Threg), función defensiva de lo considerado como extraño, linfocitos Th17 implicados en enfermedades autoinmunes.
- Función de “tolerancia” a antígenos de la dieta y microorganismos no patógenos (la respuesta Threg favorece la tolerancia oral).

Las reacciones mediadas por la vía Th2 favorecen la aparición de alergias y anafilaxia. La interleucina 4 (IL-4) estimula la producción de Th2. La IL-12 inhibe esta función. Algunos probióticos y fármacos pueden bloquear la vía Th2 como objetivo terapéutico. También el interés en potenciar la respuesta Threg de tolerancia.

La microbiota favorece tanto la inmunidad inespecífica (macrófagos) como la específica (IgA). Algunas cepas de *Lactobacillus* potencian la expresión de la IL-10 (citosina con propiedades antiinflamatorias) o de la IL-12, que canaliza la ruta Th1. Esto puede estimular la inducción de tolerancia inducida por células Treg, de gran interés en procesos alérgicos y autoinmunes. En estos casos se consigue una disminución del número de mastocitos, basófilos y eosinófilos de los tejidos y de sus mediadores.

## DISBIOSIS

Se denomina disbiosis al desequilibrio de la estructura y la función normal de la microbiota. Tradicionalmente se ha asociado la disbiosis a trastornos del aparato digestivo, tales como diarreas, estreñimiento, intolerancias alimentarias, etc. En la actualidad se van describiendo muchas enfermedades asociadas a cambios en la composición de la microbiota:

- Trastornos relacionados con la nutrición (obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico).
- Enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).
- Enfermedad celíaca.
- Diarrea recurrente por *Clostridium difficile*.

# Microbiota y salud

APORTACIONES DE LOS PROBIÓTICOS Y NUTRIENTES ESPECÍFICOS

- Trastornos funcionales del intestino.
- Complicaciones sistémicas de la enfermedad hepática descompensada.
- Cáncer colorrectal.
- Cuadros alérgicos y asociados (rinitis, asma, alergias alimentarias, dermatitis atópica).
- Alteraciones del desarrollo neurológico, como, por ejemplo, trastornos del espectro autista.
- Alteraciones del equilibrio emocional.

**Tabla 4. Definición de ingredientes funcionales vinculados a los probióticos**

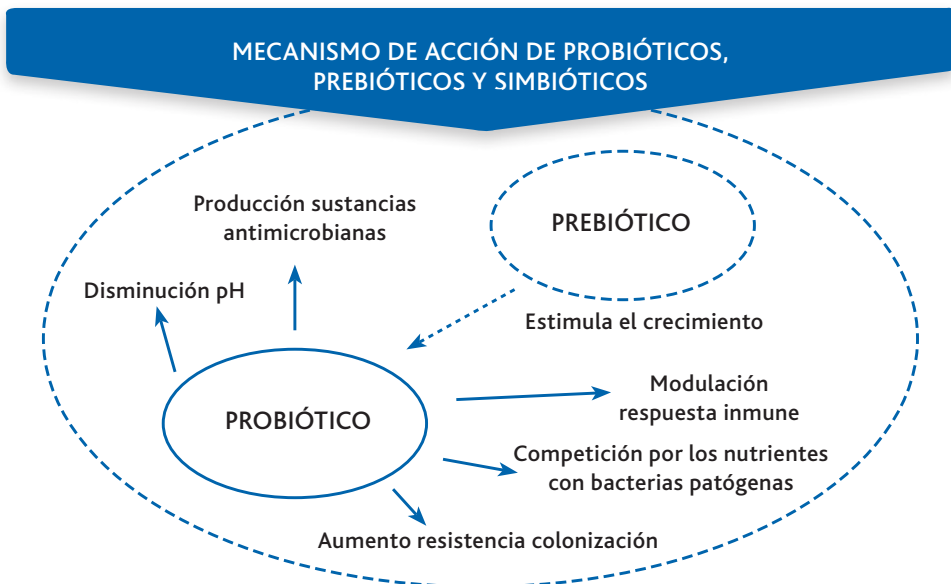
|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Probióticos</b> | Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas y viables  |
| <b>Prebióticos</b> | Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios potenciales a la salud del huésped |
| <b>Simbióticos</b> | Productos que contienen en equilibrio funcional tanto probióticos como prebióticos  |



# Los prebióticos

El concepto de prebiótico fue introducido en 1995 por Gibson y Roberfroid<sup>(8)</sup> vinculado a muchos ingredientes no digeribles de los alimentos, representados fundamentalmente por la fibra dietética. Los prebióticos promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de un número limitado de especies bacterianas autóctonas del huésped, principalmente bifidobacterias y lactobacilos beneficiosos para la salud.

Figura 5. Mecanismo de acción de los prebióticos y probióticos



# Microbiota y salud

## APORTACIONES DE LOS PROBIÓTICOS Y NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Los prebióticos pueden encontrarse de manera natural en los alimentos (inulina) o agregarse a la alimentación por medio de alimentos funcionales o suplementos especiales.

El ajo, la cebolla, las alcachofas, los puerros, los espárragos, los tomates, los plátanos, las ciruelas, las manzanas, los cereales de grano entero y los frutos secos, entre otros, contienen en buena medida componentes con efecto prebiótico de gran interés para estimular la cantidad y calidad de la microbiota intestinal. Desde el punto de vista comercial, los componentes más utilizados son los FOS, los GOS, la lactulosa, la inulina y la pectina.

En la actualidad están en estudio las acciones de otros prebióticos emergentes, como los isomaltooligosacáridos (IMOS), los exopolisacáridos bacterianos (EPS), los xilooligosacáridos (XOS), la lactosacarosa (LS), los pectooligosacáridos (POS) derivados de la pectina y los polisacáridos de macroalgas. Todos ellos describen resistencia a la digestión en el tracto digestivo superior y está en fase de estudio su papel funcional como prebióticos, con evidencia científica favorable sobre la microbiota y la salud.



# Los probióticos

Los probióticos incorporan microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se administran en cantidades adecuadas, en formatos viables y a partir de cepas específicas.

Los probióticos pueden ayudar a equilibrar la flora intestinal cuando esta se ha visto afectada por una alimentación incorrecta, por infecciones, por tratamientos con antibióticos, antiinflamatorios o antisépticos, o por otros factores externos, como el estrés. Muchos probióticos proceden de bacterias utilizadas tradicionalmente en la fermentación de algunos alimentos, como el yogur, el kéfir, la cerveza, el té de Kombucha o el chucrut. Los más estudiados pertenecen a dos géneros, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Como hemos referido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los probióticos como microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del huésped.

Estos microorganismos deben sobrevivir parcialmente a la digestión en su tránsito a lo largo del tubo digestivo. Su aporte proporciona múltiples beneficios al organismo, incluyendo el mantenimiento de una microbiota intestinal más saludable y la regulación del sistema, pero otros microorganismos también han sido estudiados. En muchas ocasiones, los probióticos de origen natural no sobreviven de manera suficiente el paso del aparato digestivo y es más oportuno el consumo de suplementos con probióticos comerciales, que suelen estar formulados o encapsulados para resistir mejor la acción de las secreciones digestivas y llegar con funcionalidad a las zonas diana de nuestro intestino.

## BENEFICIOS DE LOS PROBIÓTICOS

Los probióticos describen con frecuencia beneficios potenciales tanto de carácter inmunológico como no inmunológico:

- Activación de los macrófagos y producción de IgA.
- Modulación de las citoquinas.
- Mejoría en inmunidad adaptativa e innata.
- Mejoría de la tolerancia oral.

**Tabla 5. Indicaciones pediátricas para prebióticos y probióticos**

| Indicación  | Cepa probiótica/prebiótica   | Dosis recomendada                                 | Nivel de evidencia |
|---|--|---|--------------------|
| Tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños                                 | <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG                                      | 10 <sup>10</sup> -10 <sup>11</sup> UFC/12 h       | 1a                 |
|   | <i>Saccharomyces boulardi</i>  | 200 mg/8 h  | 1a                 |
| Prevención de la diarrea asociada a antibióticos                                    | <i>S. boulardi</i> , cepa <i>S. cerevisiae</i>                         | 250 mg/12 h                                       | 1a                 |
|   | <i>L. rhamnosus</i> GG   | 10 <sup>10</sup> UFC/12-24 h                      | 1b                 |
|   | <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i> | 10 <sup>6</sup> -10 <sup>7</sup> UFC/g de fórmula | 1b                 |
|   | <i>L. rhamnosus</i> (cepas E/n, Oxy y Pen)                             | 2 x 10 <sup>10</sup> UFC/12 h                     | 1b                 |
| Prevención de la diarrea nosocomial   | <i>L. rhamnosus</i> GG   | 10 <sup>10</sup> -10 <sup>11</sup> UFC/12 h       | 1b                 |
|   | <i>B. lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>              | 10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup> UFC/g de fórmula | 1b                 |
| Prevención de las infecciones gastrointestinales comunes adquiridas en la comunidad | <i>L. casei</i> DN-114 001 en leche fermentada                         | 10 <sup>10</sup> UFC/24 h                         | 1b                 |
|   | <i>B. lactis</i> Bb12 o <i>L. reuteri</i> ATCC 5730                    | 10 <sup>7</sup> UFC/g polvo de fórmula            | 1b                 |
|   | <i>L. casei</i> Shirota en leche fermentada                            | 10 <sup>10</sup> UFC/24 h                         | 1b                 |
| Terapia adyuvante para la erradicación del <i>H. pylori</i>                         | <i>L. casei</i> DN114 001 en leche fermentada                          | 10 <sup>10</sup> -10 <sup>12</sup> UFC/24 h x 14d | 1b                 |
| Alivia algunos síntomas de los trastornos intestinales funcionales                  | <i>L. rhamnosus</i> GG   | 10 <sup>10</sup> -10 <sup>11</sup> UFC/12 h       | 1a                 |
|   | <i>L. reuteri</i> DSM 17938  | 10 <sup>9</sup> UFC/12 h                          | 1b                 |
| Cólico infantil   | <i>L. reuteri</i> DSM 17938  | 10 <sup>9</sup> UFC/24 h                          | 1b                 |
| Prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino            | <i>B. bifidum</i> NCDO 1453 <i>L. acidophilus</i> NCDO 1748            | 10 <sup>9</sup> UFC/24 h cada cepa/12 h           | 1b                 |
|   | <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>                             | 10 <sup>9</sup> UFC/24 h cada cepa/12 h           | 1b                 |
|   | <i>B. infantis</i>   | 10 <sup>9</sup> UFC/24 h cada cepa/24 h           | 1b                 |
|   | <i>B. bifidum</i><br><i>S. thermophilus</i>                            |   |                    |

Tomada de la referencia 5.



Los probióticos colaboran en la disminución del pH para crear un ambiente local desfavorable a los microorganismos patógenos. Compiten con ellos en la disponibilidad de nutrientes específicos y en su adherencia a la mucosa. El estímulo en la secreción enzimática mejora la digestión de los alimentos y nutrientes. El estímulo en la producción de bacteriocinas para el control de patógenos y mejora de la "función barrera". Neutralización de xenobióticos.

El apoyo a la génesis de ácidos grasos de cadena corta a partir de polisacáridos fermentables con importantes efectos fisiológicos.

## APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS PROBIÓTICOS

- Procesos infecciosos agudos o recidivantes.
- Tratamiento y prevención de diarreas.
- Diarrea asociada a antibióticos.
- Infección por *Helicobacter pylori*.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Enfermedad celíaca en todas sus manifestaciones.
- Intolerancia a la lactosa.
- Dermatitis atópica.
- Alergias.
- Infecciones urogenitales.
- Obesidad, síndrome metabólico.
- Refuerzo del sistema inmunológico.

Los efectos sobre el organismo son "cepa-dependientes", cada cepa actúa a un nivel concreto y distinto a las demás.

En los últimos años está tomando cuerpo de evidencia la importancia del eje "intestino-cerebro", con la producción de sustancias a nivel intestinal que tengan impacto fisiológico o fisiopatológico a nivel del sistema nervioso central.

# Microbiota y salud

## APORTACIONES DE LOS PROBIÓTICOS Y NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Aquí se postula el papel potencial de los probióticos específicos, denominados "psicobióticos"<sup>(10)</sup>, que sean capaces de modular la producción a nivel intestinal de neurotransmisores (células del sistema nervioso entérico que producen serotonina, GABA, etc.). También la producción de citoquinas o metabolitos con origen en la microbiota que sean capaces de actuar a partir de la barrera hematoencefálica con efectos positivos para la actividad cerebral.

## POTENCIALES ACCIONES DE LOS PROBIÓTICOS EN PROCESOS ALÉRGICOS<sup>(11)</sup>

- Alteración de la inmunogenicidad de los alérgenos por vía proteolítica.
- Reducción de la secreción de mediadores inflamatorios intestinales (TNF- $\alpha$ ).
- Reversión del incremento de la permeabilidad y mejorando la degradación enteral del antígeno.
- Desvío del ingreso de antígenos hacia las placas de Peyer.
- Normalización en la composición de la microflora intestinal.
- Aumento de la respuesta IgA a antígenos enterales.





# Algunos prebióticos utilizados en terapéutica

## FRUCTOOLIGOSACÁRIDOS (FOS)

Tienen un efecto prebiótico, es decir, se comportan como “el alimento” de bacterias y probióticos, por lo que favorecen el crecimiento de *Lactobacillus* y bifidobacterias. Tienen la capacidad de disminuir el pH y mejorar la absorción del calcio. Existen diferentes sustancias con efecto prebiótico, pero los fructooligosacáridos han demostrado ser los más adecuados para las cepas concretas que se mencionan a continuación.

## ALGUNOS PROBIÓTICOS CON EVIDENCIA CIENTÍFICA

El interés terapéutico se centra en promover la presencia o el crecimiento de bacterias sacarolíticas (*Bifidobacterium*) en detrimento de las bacterias con metabolismo proteolítico o de putrefacción (tabla 6).

### *Bifidobacterium lactis* CBP-001010

Favorece la fermentación de glucosacáridos (por ejemplo: ayuda a la digestión de la lactosa de la leche).

### *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034, *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-4036 y *Bifidobacterium breve* CNCM I-403

Características generales: los tres microorganismos y sus cepas han sido identificados y aislados. Se ha demostrado su susceptibilidad a antibióticos, su resistencia a sales biliares y al pH bajo, y su seguridad y capacidad para inhibir el crecimiento de bacterias patógenas. En todo momento son cepas seguras que no produjeron trastornos gastrointestinales ni alteraciones en las heces.

Tienen claros efectos inmunomoduladores. Producen aumento en las heces de IgA secretora (inmunoglobulina que actúa como primera línea de defensa antibacteriana), incremento de IL-4 e IL-10 en suero y disminución de IL-12 (aumento de interleucinas antiinflamatorias y disminución de proinflamatorias). Han demostrado que son capaces de inhibir en diferentes porcentajes el crecimiento de enterobacterias patógenas (bacterias que viven en el intestino), como *E. coli*, *Salmonella* y *Shigella* en lactantes. Los tres microorganismos, así como su suero sobrenadante, disminuyen las citocinas proinflamatorias en células dendríticas intestinales humanas activadas por *Salmonella* (bacteria patógena).

### *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-4036

Disminuyó las concentraciones séricas de IL-12 (interleucina proinflamatoria) y aumentó las interleucinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10).

Tanto el microorganismo como su suero sobrenadante presentan efectos inmunomoduladores en células dendríticas humanas en presencia de *E. coli* (una bacteria que vive en el intestino de muchos mamíferos).

### *Bifidobacterium breve* CNCM I-4035

Es capaz de disminuir los niveles de IL-12. Aumentó el contenido de IgA secretora en las heces de los voluntarios. Tanto el microorganismo como su suero sobrenadante tienen efectos inmunomoduladores en las células dendríticas intestinales humanas (células inmunológicas).

### *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034

Aumentó el índice antiinflamatorio IL-10/IL-12.

### *Bifidobacterium longum* ES1

La evidencia científica ha demostrado que *Bifidobacterium longum* ES1 es capaz de producir una disminución de las citocinas proinflamatorias en individuos celíacos, reduce los efectos tóxicos de la gliadina (la proteína presente en el gluten que produce las lesiones en la mucosa intestinal), reduce el daño causado por el gluten en pacientes celíacos y puede revertir los efectos infla-



matorios derivados de la disbiosis (alteración de la microbiota) en los pacientes celíacos. Permite también la mejora del peso en niños celíacos, al disminuir los fenómenos inflamatorios intestinales.

**Tabla 6. Principales probióticos utilizados en terapéutica humana**

| <i>Lactobacillus</i>      | <i>Bifidobacterium</i> | <i>Sacharomyces</i>                     |
|---------------------------|------------------------|---|
| <i>L. rhamnosus</i> GG    | <i>B. infantis</i>     | <i>S. boulardii</i>                     |
| <i>L. acidophilus</i>     | <i>B. longum</i>       | <i>S. cerevisiae</i>                    |
| <i>L. acidophilus</i>     | <i>B. lactis</i>       |   |
| Lat 11/83                 | <i>B. breve</i>        | <b>Otros</b>                            |
| <i>L. bulgaricus</i>      | <i>B. bifidum</i>      | <i>Lactococcus</i>                      |
| <i>L. casei</i>           | <i>B. adolescentes</i> | <i>Lacis, cremoris, diacetylatis</i>    |
| <i>L. casei</i> Shirota   |                        |   |
| <i>L. salivarius</i>      | <b>Enterococcus</b>    |   |
| <i>L. johnsonii</i> La 1  | <i>E. faecium</i>      |   |
| <i>L. reuteri</i>         | <i>E. faecalis</i>     | <i>Bacillus subtilis</i>                |
| <i>L. plantarum</i>       |                        | <i>Coagulans</i>                        |
| <i>L. lactis cremoris</i> |                        |   |
| <i>L. keflir</i>          | <b>Streptococcus</b>   | <i>Leuconostoc</i> spp.                 |
| <i>L. brevis</i>          | <i>S. thermophilus</i> |   |
| <i>L. buchneri</i>        | <i>S. salivarius</i>   | <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917     |
| <i>L. gasseri</i>         |                        |   |
| <i>L. sakei</i>           |                        | <i>Pediococcus acidilactici</i>         |
| <i>L. fermentun</i>       |                        |   |
| <i>L. crispatus</i>       |                        | <i>Propionibacterium freudenreichii</i> |
| <i>L. cellobiosus</i>     |                        |   |
| <i>L. curvatus</i>        |                        |   |

Tomada de la referencia 5.





# Nutrientes de interés para la microbiota

Algunos nutrientes y micronutrientes tienen especial importancia en la acción colaborativa con los prebióticos y probióticos para cubrir los objetivos terapéuticos o preventivos a nivel de la microbiota y a nivel general.

## L-GLUTAMINA

Fortalece la mucosa intestinal. La glutamina es el aminoácido más abundante y posee múltiples funciones en el cuerpo humano. La glutamina es deplecionada (gastada) desde los almacenes musculares durante el estrés metabólico severo, incluyendo sepsis y cirugías. Su uso es considerado esencial en esas condiciones.

## VITAMINAS DEL GRUPO B

Algunas bacterias probióticas se benefician de la presencia de vitaminas del grupo B para mejorar su metabolismo, lo que justifica su administración conjunta:

- **Vitamina B<sub>6</sub>, Piridoxina:** contribuye al funcionamiento normal del sistema inmune. Reduce el cansancio y la fatiga.
- **Vitamina B<sub>1</sub>, Tiamina:** contribuye al funcionamiento normal del metabolismo de los hidratos de carbono y a la obtención de energía.
- **Vitamina B<sub>12</sub>, Cianocobalamina:** contribuye al normal funcionamiento del sistema inmune y a la obtención de energía, síntesis y regulación del ADN y en el metabolismo de los macronutrientes.

## MANGANESO

Contribuye al metabolismo energético normal y al mantenimiento de los huesos en condiciones normales. Potencia la maduración de la inmunidad del

niño; presenta efecto antioxidante. Contribuye a la acción biológica de las vitaminas B<sub>1</sub> y E.

## COBRE

Contribuye al funcionamiento normal del sistema inmunitario. Es cofactor de numerosas enzimas. Contribuye a la formación del tejido conectivo, participa en el metabolismo del hierro y en la síntesis de la hemoglobina. Está relacionado con la utilización de la vitamina C por parte del organismo. El cobre se encuentra en algunas enzimas, como la citocromo c oxidasa y la superóxido dismutasa. Existe riesgo de carencia en procesos inflamatorios intestinales.

## VITAMINA D. COLECALCIFEROL

Contribuye al funcionamiento normal del sistema inmune y al metabolismo óseo. La deficiencia de vitamina D se correlaciona con importantes problemas de salud. La forma activa de vitamina D tiene un importante papel en el metabolismo del calcio y en la mineralización ósea. Su deficiencia tiene que ver con importantes alteraciones del sistema inmunológico, tanto la aparición de infecciones como de enfermedades autoinmunes. La vitamina D puede influir positivamente en la microbiota y en otras acciones sistémicas.

## ZINC

Contribuye al funcionamiento normal del sistema inmunitario y de los huesos y a la protección de las células frente al daño oxidativo. Es un micronutriente necesario para la cicatrización de las heridas, la estructura de la insulina y el correcto funcionamiento del gusto y del olfato.

El zinc es cofactor de más de 200 enzimas, algunas de las cuales participan en la síntesis de proteínas y de ADN.

## SELENIO

Tiene un papel antioxidante muy marcado. También tiene efectos importantes sobre la respuesta inmunitaria, especialmente en individuos mayores. Forma



parte de las enzimas glutatión peroxidasa y tiorredoxina reductasa, y puede encontrarse deficitario en alteraciones intestinales.

## INTERÉS DE LOS PROBIÓTICOS EN INFECCIONES URINARIAS

El aparato urinario tiene un contacto directo con el exterior a través de la uretra, su tramo final. Esta circunstancia facilita que en ocasiones se produzca una colonización de la zona por bacterias, con frecuencia del género *E. coli*, que provienen habitualmente del aparato digestivo, lo que puede producir una infección urinaria limitada o generalizada por vía ascendente.

En el colectivo femenino, los cambios en el ecosistema vaginal pueden favorecer el paso de los gérmenes patógenos a la vía uretral y dar paso a un cuadro de infección del tracto urinario de carácter agudo o recurrente.

En la mucosa vaginal existen más de 100 especies diferentes de lactobacilos, pero los más abundantes son el *Lactobacillus crispatus*, el *L. iners* y el *L. jensenii*. Estos lactobacilos, en colaboración con el mucus, un pH ácido, el IgA y otros componentes inmunoactivos, protegen a la vagina de la colonización por parte de microorganismos patógenos y también de forma secundaria de su paso al entorno uretral.

Las uretritis y cistitis de repetición pueden verse beneficiadas en su tratamiento y prevención por la toma de algunas medidas complementarias a la posible utilización de antimicrobianos prescritos por el médico:

1. **Estimular un buen estado de hidratación** que facilite el arrastre de las sustancias y microorganismos que deseamos eliminar.
2. Adecuar la ingesta alimentaria y los **aportes de micronutrientes** para favorecer un mejor estado inmunológico.
3. Incorporar el consumo de frutos rojos, especialmente de **arándanos** (*Vaccinium macrocarpon*), por su aporte de proantocianidinas (PAC), que permiten disminuir la adherencia bacteriana e impedir la formación de biopelículas bacterianas en el tracto urinario. Interesa especialmente las PAC tipo A, en las que los dos monómeros de epicatequina presentan un segundo puente carbono-oxígeno (C-O). Es importante señalar que la do-

sis de PAC diaria debe ser superior a 36 mg para conseguir el efecto terapéutico deseado.

4. Mantener la **orina con pH ácido**. La vitamina C o los alimentos ricos en esta vitamina (zumo natural de naranja) nos pueden ayudar a conseguir este objetivo.
5. Uso adecuado de jabones y buenas prácticas para la **higiene íntima**.
6. **Fortalecer el suelo pélvico** en situaciones de retención urinaria crónica.
7. Adecuar el tránsito intestinal. **Evitar el estreñimiento**.
8. **Uso coadyuvante de probióticos** para la prevención de las infecciones vaginales y/o urinarias, con el objetivo de mejorar el estado inmunológico general y potenciar la presencia de un microbioma adecuado a nivel intestinal y vaginal, priorizando las especies nativas, como el *Lactobacillus crispatus*.

## INTERÉS DE LOS PROBIÓTICOS EN LA DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante de la piel que afecta sobre todo a bebés y niños, que causa picor y erupciones,

ocasionada, entre otras causas, por disfunciones del sistema inmunitario. Se presenta a menudo en familias con enfermedades atópicas (dermatitis atópica, asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica).



En niños menores de 2 años, las lesiones de piel empiezan en la cara, el cuero cabelludo, las manos y los pies. Con frecuencia, se trata de una erupción que produce picazón y que cursa con ampollas que supuran o forman costras. Los niños con dermatitis atópica tienen un microbioma digestivo distinto, con un incremento de especies de *Faecalibacterium* y un descenso en *Prevotella* y *Ruminococcus*.





Como complemento a los tratamientos convencionales, se ha descrito el interés de los probióticos en su tratamiento, induciendo un cambio en el microbioma, especialmente en los niveles de *Faecalibacterium*, y mejorando el índice *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). El SCORAD permite valorar la extensión y la gravedad del prurito, del eccema y de los trastornos del sueño. Los resultados obtenidos sugieren que los efectos beneficiosos de los probióticos podrían estar relacionados con el descenso del porcentaje o del número absoluto de los linfocitos CD4+ y CD25+ y con el aumento de las células CD8+.

En la actualidad se plantea el interés del tratamiento precoz de la dermatitis atópica como forma de prevenir las alergias alimentarias de aparición frecuentemente posterior. Incluso, la suplementación materna con *Lactobacillus* en el embarazo como procedimiento útil de prevención de la dermatitis atópica.

El probiótico experimental *CBP-004024-B*, que cumple todos los criterios de seguridad de la OMS, ha obtenido excelentes resultados en niños con dermatitis atópica, observándose una reducción total del índice SCORAD en el 28 % de la población motivo de la intervención. También ha conseguido mejoras significativas en la reducción del eccema, efectividad y menor duración del tratamiento simultáneo con esteroides respecto a placebo<sup>(11)</sup>.

Según la información suministrada por la empresa biotecnológica Biopolis, el *CBP-004024B* es una mezcla de tres cepas probióticas: *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* CECT 9104.

La combinación se ha diseñado teniendo en cuenta las propiedades antiinflamatorias de la cepa *B. longum* ES1 y la capacidad antioxidante de las cepas *B. lactis* CECT 8145<sup>(12)</sup> y *L. casei* CECT 9104.

## INTERÉS DE LOS PROBIÓTICOS EN EL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome cardiometabólico se caracteriza por ser un cuadro con la presencia simultánea de hipertensión arterial, obesidad central, dislipemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia. Según los criterios de la American Heart Association (AHA), también se contempla una circunferencia de la cintura en hombres por encima de los 102 cm y de 88 cm en mujeres. En este síndrome metabólico suelen estar alterados un gran número de marcadores del sistema de inflamación (la proteína C reactiva, la interleucina 6, el TNF- $\alpha$ , entre otros).

# Microbiota y salud

APORTACIONES DE LOS PROBIÓTICOS Y NUTRIENTES ESPECÍFICOS

En esta complejidad patológica, la microbiota parece tener un importante papel en la génesis del aumento de peso, la resistencia a la insulina y los trastornos en el metabolismo de la glucosa. Turnbaugh<sup>(13)</sup> ha descrito un perfil predictor de genes bacterianos de la microbiota intestinal compatibles con un biotipo obeso capaz de generar otras alteraciones metabólicas. Este perfil se sustenta en genes involucrados en el sistema de la fosfotransferasa y genes involucrados en el metabolismo de los azúcares e hidratos de carbono. Este *pool* de genes pertenecía en un 75 % a Actinobacterias y un 25 % a Firmicutes, perfil que podría funcionar como marcador de la microbiota intestinal del biotipo obeso.

Esta situación patológica en la microbiota se caracteriza por alteraciones en los niveles de translocación bacteriana intestinal medida a través de la concentración de lipopolisacáridos (LPS), perfiles de ácidos grasos de las bacterias presentes en las heces, valoración del cociente entre sales biliares primarias y secundarias, cociente del contenido molar en ácidos grasos de cadena corta y una disminución significativa en la riqueza de la microbiota.

Los cambios saludables en la dieta pueden aumentar la riqueza de la microbiota y la utilización de probióticos, como el **BPL1**, junto con prebióticos (FOS) o la colonización de bacterias, como la *Akkermansia muciniphila*, que pueden ayudar a revertir el proceso inflamatorio y a mejorar el perfil bacteriano intestinal, con un aumento de la población de Bacteroidetes. En este sentido, el probiótico BPL1 ha demostrado, en un modelo animal, eficacia concluyente en el control de los niveles de colesterol y triglicéridos. Está en marcha un estudio clínico aleatorio controlado en humanos para confirmar estos prometedores resultados.

Una dieta individualizada, la prescripción de actividad física, algunos fármacos específicos y la ayuda de suplementos funcionales, como algunos probióticos o simbióticos, pueden ayudar a controlar e incluso revertir este importante cuadro patológico.

1. Carre C. Ueber Antagonisten unter den Bacterien. (Antagonists among bacteria). *Correspondenz-Blatt fuer Schweizer Aerzte*. 1887;17:385-92.
2. Metchnikoff I. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. En: Heinemann W (Ed.) *The prolongation of life: Optimistic studies*. London: Butterworth-Heinemann; 1907;161-83.
3. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965;147(3659):747- 8.
4. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*. 1989;66:365-78.
5. Hernández Hernández A, Coronel Rodríguez C, Monge Zamorano M, Quintana Herrera C. *Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos*. *Pediatría Integral*. Junio 2015.
6. Estudio de Morinaga Milk, 2017. Disponible en: <http://www.businesswire.com/news/home/20170304005040/es/>
7. Hipsley E. Dietary Fiber and pregnancy toxemia. *Br Med J*. 1953;2:420-2.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401-12.
9. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Staqq AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Feb;15(2):300-10.
10. Dinan TG. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74:720-6.
11. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017 Nov 8. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3647. [Epub ahead of print].
12. Martorell P, Llopis S, González N, Chenoll E, López-Carreras N, Alexandre A, et al. Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 Reduces Fat Content and Modulates Lipid Metabolism and Antioxidant Response in *Caenorhabditis elegans*. *J Agric Food Chem*. 2016 May 4;64(17):3462-72.
13. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bermúdez-Brito M, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Romero F, Gil A. Lactobacillus rhamnosus and its cell-free culture supernatant differentially modulate inflammatory biomarkers in Escherichia coli-challenged human dendritic cells. *Br J Nutr.* 2014 May 28;111(10):1727-37.
- Caimari A, Del Bas JM, Boqué N, Crescenti A, Puiggròs F, Chenoll E, et al. Heat-killed Bifidobacterium animalis subsp. Lactis CECT 8145 increases lean mass and ameliorates metabolic syndrome in cafeteria-fed obese rats. *J Funct Foods.* 2017;38:251-63.
- Clément K. La riqueza de la microbiota intestinal, probable factor clave en las enfermedades metabólicas. <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/>.
- Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebióticos: concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr Hosp.* 2015;31(Supl. 1):99-118.
- Diamant M, Blaak EE, De Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev.* 2011 Apr;12(4):272-81.
- Fernández Palomares R. Modulación de la microbiota intestinal: efecto de los prebióticos y probióticos en el síndrome metabólico. Universitat Oberta de Catalunya, 2013. <http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/20161/6/rfernandezpalTFM0213memoria.pdf>.
- Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Cordoba, Argentina, October 1-4, 2002.
- Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al.; European Society for Primary Care Gastroenterology. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence based international guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:864-86.
- Hyeyoung K. Glutamine as an Immunonutrient. *Yonsei Med J.* 2011 Nov 1;52(6):892-7. Published online 2011 Oct 20.
- Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73(suppl):444S-50S.
- Plaza-Díaz J. Colonización, seguridad y tolerancia de Lactobacillus paracasei CNCM I-4034, Lactobacillus rhamnosus CNCM I-4036 y Bifidobacterium breve CNCM I-4035 en adultos sanos y sus efectos sobre el metabolismo y sistema inmunitario en ratas Zucker. 2014. Tesis.
- Sabater-Molina M, Larqué E, Torrella F, Zamora S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *J Physiol Biochem.* 2009 Sep;65(3):315-28. doi: 10.1007/BF03180584.
- Tissier H. Traitement des infections intestinales par la methode de la flore bacterienne de l'intestin. *CR Soc Biol.* 1906;60:359-61.
- Van der Aa LB, Heymans HS, Van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Mar;21(2 Pt 2):e355-67. Documento número: 12010003317 [en línea] [fecha de actualización: 2010; fecha de consulta: 17-04-2017. Disponible en: [www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12010003317](http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12010003317).









**-Heel**  
Healthcare designed by nature