

Papel de la microbiota y de los probióticos en la patología no gastroenterológica

Guillermo Álvarez Calatayud^{1,2}, Jimena Pérez Moreno¹, Mar Tolín Hernani¹

¹Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

²Vocal de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos

El intestino humano alberga una comunidad diversa de bacterias comensales (microbiota) en una relación de simbiosis con el anfitrión, de modo que influye permanentemente en su fisiología. Hay evidencia clara de que las interacciones bacteria-anfitrión en la mucosa del intestino desempeñan un papel muy importante en el desarrollo y regulación del sistema inmunitario. Si esta interacción no es adecuada, la homeostasis ante la carga antigénica ambiental y la respuesta del individuo puede fallar. Ello puede repercutir en el desarrollo de patologías de disregulación inmunitaria frente a estructuras antigénicas propias (autoinmunidad), incluyendo la propia microbiota (enfermedad inflamatoria intestinal), o estructuras antigénicas del ambiente (atopia).

En la actualidad se da gran importancia a la modulación de esta microbiota intestinal mediante los alimentos funcionales, que son aquellos que añaden a la función nutritiva un efecto beneficioso sobre la salud. Algunos de estos alimentos tienen como constituyentes los probióticos (microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso en la salud y el bienestar del huésped), los prebióticos (carbohidratos no digeribles cuya ingestión induce el crecimiento de microorganismos beneficiosos) y los simbióticos, asociación de los dos anteriores. Si bien los probióticos se emplean, principalmente en problemas gastrointestinales, también se ha valorado su efecto beneficioso en otras alteraciones, estando abiertas numerosas líneas de investigación con la suplementación de estos organismos y nutrientes como se describe a continuación.

Enfermedades nutricionales y metabólicas

Los estudios dirigidos a la modulación de la microbiota intestinal para prevenir o controlar la obesidad muestran resultados prometedores. El empleo de cepas probióticas con evidencia científica sobre su efecto beneficioso frente a

determinados factores de riesgo, podría servir, junto con cambios en la dieta y el fomento de la actividad física, a la modulación del peso corporal. Los probióticos también tendrían un papel útil en la desnutrición donde hay un importante riesgo de sobrecrecimiento bacteriano y una inmunodeficiencia secundaria. Hay estudios que señalan que cuando se añade a la dieta de los niños malnutridos probióticos (requesón y concentrados de micronutrientes ricos en proteína) se observa una aceleración de la recuperación inmune.

En modelos animales representativos de diabetes tipo 1, se ha observado que el consumo por vía oral de *L. casei* disminuye considerablemente los niveles de glucosa en plasma e inhibe la producción de IFN- γ e Interleuquina (IL) 2 por las células CD4+ involucradas en la destrucción de las células beta del páncreas. También se ha observado que los animales que ingerían un producto que contenía una mezcla de *L. acidophilus* y *L. casei* mostraban un retraso en la progresión de la intolerancia a la glucosa, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y dislipidemia, características de la diabetes tipo 2. En relación a la hipercolesterolemia, en humanos se ha observado una reducción significativa de colesterol de manera transitoria con el consumo de yogur y leches fermentadas. Se ha visto que algunos probióticos como el *L. reuteri* CRL 1098 produce una disminución de los triglicéridos y un cambio en el cociente HDL/LDL en modelos animales.

Enfermedades alérgicas

La posible utilidad de los probióticos en las alergias ha recibido gran atención en los últimos años, debido a la supuesta capacidad de estas bacterias ácido-lácticas para dirigir las respuestas inmunológicas hacia la producción de citoquinas Th1, mecanismo que podría justificar el tratamiento de estas enfermedades. Hay evidencia en modelos animales y estudios in vitro sobre el papel de la microbiota en la modula-

...ción del sistema inmune y en la prevención de la alergia en los individuos predispuestos, aunque los metaanálisis sólo sugieren un beneficio del empleo de probióticos en la disminución del desarrollo del eczema atópico pero no de otros procesos. Aunque hay resultados prometedores con prebióticos y simbióticos, son necesarios más estudios debido a las limitaciones en la calidad de los éstos por su heterogeneidad (cepas, poblaciones estudiadas, dosis, duración, etc.).

Durante los últimos años se han realizado numerosos estudios que han evaluado el papel de los probióticos en la alergia alimentaria, observándose que la administración oral de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podría disminuir la tasa de alergias alimentarias; específicamente se ha observado que la administración, durante el embarazo y la lactancia, de *Lactobacillus GG* solo o en combinación con *Bifidobacterium lactis* a madres con antecedentes de atopia, reduce el riesgo de dermatitis atópica y sensibilización alérgica en el niño.

Enfermedades infecciosas

El aumento alarmante del uso inadecuado de antibióticos junto con el interés por la búsqueda de métodos ecológicos para prevenir las infecciones, hace de los probióticos un campo muy interesante para la investigación. La menor utilización de antibióticos puede traer otros beneficios añadidos como la disminución de efectos adversos, menor costo y reducción del riesgo de desarrollo de resistencias. La ingesta de probióticos en leches fermentadas puede provocar una mejoría de las defensas del hospedador y de su capacidad para hacer frente a las amenazas del entorno, ya sean infecciones o estrés, que debilitan el sistema inmune.

La administración de probióticos puede ser útil en la prevención de las infecciones respiratorias y gastrointestinales en la infancia al mejorar la respuesta inmunológica, ya que aumentan la actividad de linfocitos y macrófagos estimulando la respuesta inmunitaria humoral y aumentan la producción de interferón. También su consumo se ha observado beneficioso para prevenir infecciones del tracto urinario. La administración por vía oral y/o vaginal de *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus GG* o *L. fermentum* parece no tener efectos adversos y reducir el riesgo de infecciones del tracto urinario, vaginosis bacteriana, vulvovaginitis por *Candida* y enfermedades de transmisión sexual causadas por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia tracho-*

matitis, al colonizar la vagina y modificar la microbiota durante semanas, incluso logrando el desplazamiento de patógenos.

Efectos sobre el sistema inmunitario

El sistema inmune puede ser modificado por muchos factores como son la edad, el estrés, los medicamentos, la dieta, la actividad física, etc., lo que puede verse reflejado en alteraciones de la respuesta inmune frente a patógenos, la microbiota e incluso frente a antígenos ubicuos tales como los alimentos, produciendo una respuesta inflamatoria con todas sus consecuencias.

Está ampliamente demostrado que en general los probióticos ejercen su efecto tanto a nivel de la inmunidad específica como inespecífica. Así, se ha puesto de manifiesto en diversos estudios que numerosos *Lactobacillus* pueden alertar al sistema inmune intestinal y secundariamente, favorecer el rechazo de microorganismos infecciosos potencialmente lesivos, lo que pueden realizar mediante la activación de las células *natural killer* (NK) o la producción de inmunoglobulinas específicas (Ig A). Por otra parte algunos *Bifidobacterium* tienen también un efecto estimulador en la inmunidad humoral produciendo un aumento de la proliferación de linfocitos B y sus anticuerpos específicos (Ig A y G).

Así al aplicar una terapia de vacunación oral frente a rotavirus junto con la administración de *L. casei*, en niños entre 2 y 5 meses de edad se ha comprobado el efecto inmunoestimulador de la respuesta a la vacuna, produciéndose un aumento de células secretoras de IgM específicas frente al citado agente infeccioso. En un estudio semejante de vacunación contra *S. typhimurium* y consumo previo de leches fermentadas con *L. acidophilus* y *Bifidobacterias* se ha comprobado un aumento de la IgA total y específica, que defiende al sujeto de las bacterias patógenas.

Prevención del cáncer

Los estudios realizados en distintos tipos de cánceres son prometedores como se puede ver a continuación, aunque es necesario realizar más estudios para determinar con exactitud tanto dosis como tipo de probióticos en cada uno de ellos.

Al estudiar el efecto de leches fermentadas con distintas cepas (*B. infantis*, *B. bifidum*, *B.*

animalis, *L. acidophilus* y *L. paracasei*) sobre el crecimiento de una línea celular de cáncer de mama, se ha observado una inhibición del mismo, siendo las cepas más efectivas *B. infantis* y *L. acidophilus*. Se sugiere que su efecto es debido a la presencia de un compuesto soluble producido ex novo por los probióticos durante la fermentación. Ello hace pensar que su utilización podría ser una estrategia muy útil en la prevención y terapia de tumores graves, como el cáncer de mama. En pacientes con cáncer de vejiga, tras ingerir *L. casei* durante un año, y tras haber sido sometidos a la resección del tumor, el intervalo de tiempo que transcurrió hasta la reaparición del mismo fue más prolongado (350 días) que en el grupo control (195 días) que ingirió un placebo.

Por otra parte, en estudios en ratones alimentados con yogur antes y después de la inducción de un tumor intestinal, se ha observado una inhibición del carcinoma intestinal, acompañado de un incremento de las células productoras de IgA y de linfocitos. Aunque no existen estudios epidemiológicos que asocien el consumo de probióticos con el cáncer colorrectal en humanos, algunas investigaciones sugieren que tanto el consumo de *Lactobacillus* como *Bifidobacterium* pueden relacionarse con una menor incidencia de este tipo de cáncer. Por otra parte se ha demostrado que este efecto será mucho más efectivo siempre y cuando las bacterias permanezcan vivas.

Todos estos resultados abren una ventana de esperanza para el tratamiento y prevención de al menos algunos tipos de cáncer, aunque es necesario profundizar en las dosis y el tipo de probiótico adecuado para cada uno de los tipos de cáncer.

Microbiota y alteración del comportamiento

Las últimas investigaciones han revelado que la colonización por parte de la microbiota intestinal afecta al desarrollo cerebral de los mamíferos y su comportamiento durante la etapa adulta. A través de mediciones de la actividad motora y del comportamiento relacionado con la ansiedad, se ha demostrado en ratones que el proceso de colonización microbiana desencadena unos mecanismos de señalización que afectan a estos circuitos neuronales por lo que la microbiota intestinal puede afectar al desarrollo cerebral normal y las funciones conductuales. La microbiota intestinal puede provocar señales a través del nervio vago hacia el cerebro y viceversa, o por la modulación de transmisores, como la serotonina, melatonina, ácido

gamma-aminobutírico, histaminas y acetilcolina, Asimismo, es posible que la microbiota intestinal sea capaz de modificar la expresión de algunos genes de riesgo o que forme parte de mecanismos que alteran las funciones cognitivas observadas en pacientes con enfermedades gastrointestinales.

BIBLIOGRAFIA

1. Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301:G401-24.
2. Aziz Q, Dore J, Emmanuel A, Guarner F, Quiley EMM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:4-15.
3. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: S 168-71.
4. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519.
5. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9):CD006895.
6. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics* 2012; 129:950-960.
7. Osborn DA, Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006475.
8. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exper Immunol* 2010; 160:295-304.
9. Rodríguez JM, Sobrino OJ, Marcos A, Collado MC, Pérez G, Martínez MC et al. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal?. *Nutr Hosp* 2013; 28 (supl1):3-12.
10. Suarez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp* 2013; 28 (supl1):38-41.