



Microecología intestinal e inmunidad

Josep Lluís Berdonces i Serra (doctor en Medicina)

Intestinal microecology and immunity. BERDONCES JL.

Keywords: intestinal flora, immunity, bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus

English Abstract: The mucous membrane of intestine is an important organ of human immunity. It works as an immunitary filter with plentiful lymphoid tissue. In certain parts of this mucous membrane, like the stomach, a

great quantity of immunoglobuline A is synthesized. Insufficient synthesis of IgA unchains autoimmune illness. In this work is considered the relation of the autoimmune illness with intestinal mucous mebrane, the complement system, the intestinal barrier function, and food allergies. The flora of intestine produces a quantity of substances which have different consequences in the human system. The flora

works as a protector factor for infections.

There are several factors which modify the intestinal flora; the most important of them is diet. The modification of flora determines changes in production of endotoxins.

Certain microorganisms of intestinal flora, like bifidobacterium and lactobacillus are very beneficial from an immunitary point of view. Lactobacillus work as an anticarcinogenic too.

I EL SISTEMA DIGESTIVO

INMUNIDAD Y MUCOSA DIGESTIVA

La mucosa intestinal es uno de los órganos más importantes en el mecanismo de la defensa inmunitaria corporal. En 1919, Besredka comprobó que la inmunización oral de ratones de experimentación frente a *Shigellas* producía una protección específica frente a esos microorganismos, independientemente de los niveles de anticuerpos encontrados en la sangre. Davis hizo una comprobación similar en 1922, viendo que los anticuerpos frente a diversos microorganismos causantes de la disentería aparecían antes en las heces que en el plasma. No es hasta 1940 cuando se descubren los diferentes tipos de inmunoglobulinas, y se observa que la inmunoglobulina A tiene un efecto local, y actúa especialmente a nivel de las membranas mucosas, proponiéndose que ésta actuaría como un recubrimiento antiséptico del tracto gastrointestinal. El tejido linfóide está situado justo por debajo de la mucosa intestinal, existiendo una mayor concentración de este tejido en la zona del estómago. Otros lugares del intestino donde existe una especial concentración de tejido linfóide son las amígdalas, el apéndice vermiforme y las placas de Peyer intestinales, zonas que con cierta frecuencia se inflaman debido esencialmente a su función de filtro inmunitario.

La inmunoglobulina A (IgA) tiene

dos funciones principales. La primera de ellas es provocar que los microorganismos y las sustancias alergénicas (productoras de reacciones alérgicas) tengan una mayor adherencia a las membranas mucosas. La segunda función es la destrucción de estas sustancias mediante un sistema denominado vía alternativa del complemento. Las alteraciones en la formación de la inmunoglobulina A se han relacionado con numerosas enfermedades autoinmunitarias.

Se calcula que el estómago puede segregarse unos 50 gramos diarios de IgA, una cantidad similar a las inmunoglobulinas totales que puede fabricar el bazo. Esta síntesis de IgA está realizada primordialmente por los linfocitos B de la mucosa del estómago e intestinal. Las placas de Peyer, en el intestino, tienen en su zona más superficial unos linfocitos denominados M, que son capaces de captar los antígenos y dirigirlos al interior de la placa, donde son neutralizados por los linfocitos de la serie T. Estos linfocitos T cierran en cierta manera la cadena de síntesis de IgA inhibiendo su formación en forma de retroalimentación (biofeedback).

El proceso biológico sería pues el siguiente:

Cuando un material extraño trata de pasar la barrera estomacal, la IgA de la mucosa se une a éste material y forma un complejo inmunitario. La IgA tiene una disposición de manera que un extremo está «anclado» en la mucosa, mientras que el otro extremo reacciona con las

sustancias para formar los inmunocomplejos. Estos inmunocomplejos son destruidos *in situ* o bien son transportados al hígado donde son destruidos por las células de Kupffer, unas células de la llamada «serie blanca» cuya función principal es el filtro de la sangre que llega a éste órgano.

Se calcula que en Europa, una de cada 600 personas presenta déficit de síntesis de IgA, y que éste proceso se puede ver agravado por circunstancias tan rutinarias como la amigdalectomía, la apendicectomía o los desequilibrios dietéticos. En estos casos se puede producir una excesiva carga de material antigénico no unido a la IgA, pasando estas sustancias al hígado (que no es capaz de destruirlas al no estar en forma de inmunocomplejos) y posteriormente a la circulación general, estimulando una respuesta autoinmunitaria general de tipo humoral. Es en este proceso donde se puede establecer la causa de ciertas enfermedades autoinmunitarias.

Las respuestas alérgicas posteriores están mediadas por la IgE, como es el caso de las hipersensibilidades alimentarias y las reacciones anafilácticas a ciertos alimentos (por ejemplo, alergia al gluten, etc.).

La presencia de autoanticuerpos crea una paradoja, ya que puede ser debida a dos causas principales. La primera de ellas es la sensibilidad cruzada con las proteínas propias, como por ejemplo la reticulina, aunque se especula con otras, como las constitutivas de los tejidos de la

glándula tiroides (Enfermedad de Graves, etc.), de las válvulas cardíacas (endocarditis), e incluso las mismas de la pared intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Una segunda explicación sería que la debilitación de la mucosa intestinal puede favorecer el desarrollo de virus de acción lenta que pueden provocar esta debilidad inmunitaria que parece ser uno de los paradigmas de la sociedad moderna. Se especula entonces si la presencia del virus es causa o consecuencia de la enfermedad, polémica que se extiende a enfermedades tan de actualidad como el SIDA.

LA VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento está constituido por 18 proteínas plasmáticas que se activan de una forma secuencial para realizar su función. Su función es amplificar la respuesta defensiva específica e inespecífica, ayudando a funciones como la adherencia inmunitaria, la quimiotaxis y la citolisis.

La vía clásica del complemento está compuesta de las proteínas C1, C4 y C2 y depende de la interacción de éstas con los complejos antígeno-anticuerpo para activar la proteína C3.

La vía alternativa del complemento se ha identificado en las superficies de las células de los animales mamíferos y se presenta en ausencia de los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo. Su sistema de activación es no específico y representa una ventaja fisiológica ya que no necesita de una inducción de tipo humoral para generar la protección del huésped. Pero ¿Qué puede poner en marcha esta vía alternativa del complemento? Experimentalmente se han encontrado sustancias como el zymosan, la inulina, los polisacáridos bacterianos y las endotoxinas, así como la presencia de Inmunoglobulinas A, E y G4. De esta manera, la vía alternativa del complemento representa un sistema precoz y más generalizado de defensa inmunitario que pone en marcha las potentísimas proteínas del complemento, las cuales atacan la superficie del microorganismo invasor, haciendo literalmente «agujeros» en ella, y destruyéndolo. La estimulación de la vía alternativa del complemento produce algunas sustancias con notables efectos sobre el sistema cardiovascular, como serotonina, bradikina o histamina. Estas sustancias aumentan la permeabilidad de las barreras capilares, permitiendo la migración de los leucocitos desde los tejidos a los vasos sanguíneos. Además de ello, existen hormonas con activi-

dad quimiotáctica que incitan a los leucocitos a migrar hacia los lugares donde se ha producido la activación del complemento. La serotonina es además un neurotransmisor con diversas actividades sobre el cerebro, mientras que la bradikina es el paradigma de sustancia inflamatoria, estando implicada en numerosas reacciones de tipo alérgico.

El problema de las enfermedades autoinmunitarias surge cuando las enzimas potentísimas del complemento se vuelven contra el propio organismo, iniciando las reacciones autoinmunitarias que aumentan a su vez la presencia de inmunocomplejos circulantes y su precipitación. Esta autoinmunidad se puede ver magnificada por el hecho de que diversos elementos como la presencia de endotoxinas tienen una similitud con ciertas proteínas constituyentes de los tejidos orgánicos, las cuales se pueden ver lesionadas por este potente sistema de defensa inmunitario.

LA FUNCIÓN DE BARRERA INTESTINAL

La barrera intestinal no es tal, en el sentido estricto de la palabra, ya que se producen intensos intercambios de sustancias entre uno y otro lado, y en ambos sentidos. Se trata pues de una frontera permeable. El tubo digestivo tiene tanto la función secretoria como la de absorción; sin embargo, esta absorción ha de estar por fuerza limitada, y el principal mecanismo para impedir la entrada de sustancias indeseables es el moco. El moco lo segregan las células mucosas, y es una mezcla compleja de proteínas y glúcidos. Aunque sus características varían en función de la especie animal, y dentro de un mismo individuo en función de la zona del sistema digestivo (o de otros sistemas, que también lo forman), el moco tiene una serie de características comunes, como son una escasa solubilidad, una alta viscosidad, y una gran elasticidad y adhesividad, que lo hacen ideal para proteger las superficies mucosas.

El moco contiene glicoproteínas, llamadas mucinas, que en su composición química tienen más de la mitad de su peso molecular compuesto de oligosacáridos como galactosa, fucosa, ácidos siálicos, N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina. Estas glicoproteínas tienen una estrecha relación con el sistema antigénico ABO, y consecuentemente, con la función inmunitaria.

Los ácidos siálicos, llamados también neuramínicos, son quizás los principales responsables de la capacidad lubricante del moco, ya que tienen una gran capaci-

dad higroscópica, esto es, de retención de agua. Esto es debido en parte a su carga eléctrica negativa, que provoca una repulsión entre las moléculas. Por ejemplo, los mocos del recién nacido contienen mucha mayor proporción de ácidos siálicos, mientras que en los de las personas adultas, hay mayor cantidad de fucosa. Es por ello que se ha relacionado el ácido siálico con la capacidad protectora del moco.

Los ácidos siálicos tienen una intensa acción antibiótica, común a otras glicoproteínas presentes en el moco (ovoalbumina, ovomucoides, mucinas, etc.), que son capaces, por ejemplo, de inhibir la replicación de los rotavirus, debido a la unión glicoproteína-virus. Ciertas glicoproteínas del moco, como la N-acetilgalactosamina pueden interferir en la replicación del virus de la gripe.

El ácido siálico también tiene que ver con la metástasis tumoral. Muchos carcinomas humanos contienen niveles elevados de glicoproteínas de membrana y de glicosiltransferasa. Es posible que tanto el ácido siálico como la sialiltransferasa tengan una cierta capacidad de modificar la tasa de crecimiento tumoral.

ALERGIAS ALIMENTARIAS

La incidencia de alergias alimentarias ha aumentado considerablemente en las dos últimas décadas. Aunque desde la perspectiva de la medicina ortodoxa no se da una explicación plausible a esta situación, se especula, desde una perspectiva alternativa, que es debido al aumento de sobrecarga o estrés del sistema inmunitario por factores como la polución medioambiental, la introducción precoz de alimentos sólidos a los bebés (especialmente de alimentos industrializados), así como la manipulación genética de las plantas que pueden establecer reacciones cruzadas con el tejido normal. Es evidente que en todo este aspecto hay una predisposición constitucional evidente de carácter genético, ya que si ambos padres son alérgicos, dos terceras partes de los hijos suelen ser también alérgicos, mientras que si sólo uno de los dos padres lo es, una tercera parte de los hijos suele serlo; es por ello evidente la relación genética, pero esta alta tasa de incidencia de alergias en ciertas familias también puede verse influenciada notablemente por las costumbres alimentarias comunes.

La flora intestinal suele estar alterada en los niños con alergias alimentarias, reduciéndose el número de Bifidobacterias y Lactobacilos, y aumentando el contenido en Enterobacterias.

Las personas con sensibilidades alimentarias suelen presentar niveles inusualmente bajos de IgA, y se ha sugerido que entre las causas desencadenantes estaría una disminución transitoria de los niveles de esta inmunoglobulina durante los primeros meses de vida. Además de ello, el estrés mental influye en la inhibición de secreción de IgA, marcando la estrecha relación entre los sistemas nervioso e inmunitario, que ya indica la nueva especialidad de la psiconeuroinmunología.

La reacción alérgica a los alimentos más típica e importante, sin embargo, está mediada por la IgE, frente a los anticuerpos IgE localizados en los mastocitos, produciendo una hipersensibilidad inmediata en el lapso breve de 15-60 minutos después de la ingestión del alimento causante, produciendo los bien conocidos fenómenos anafilácticos (asma, habones, eccema, cefalea, pérdi-

da de memoria, lasitud, edema angioneurótico); acompañándose de una serie de síntomas provocados por la destrucción de las células a las cuales el alimento se ha unido, en una reacción intensa derivada de la activación del complemento.

Existe una segunda reacción de tipo inmunitario, de carácter más lento, frente a los inmunocomplejos circulantes provocados por una estimulación inmunitaria posterior. Usualmente, el hígado es el encargado de eliminar estos inmunocomplejos, pero si éste es insuficiente, pueden depositarse en tejidos u órganos corporales, con la consiguiente lesión.

Entre las causas más comunes de estas reacciones tenemos la discontinuidad de la integridad de la membrana intestinal, la digestión incorrecta (que secundariamente provoca lo primero), la dieta muy apartada de la naturaleza (exceso de alimentos industrializados, especialmente las grasas de tipo trans) y la dieta excesivamente repetitiva.

vamente repetitiva.

Si bien hace años se pensaba que la membrana intestinal era absolutamente impermeable a proteínas y polipéptidos, y que éstos debían desdoblarse en aminoácidos para ser absorbidos, cada vez existen más estudios que nos documentan lo contrario, que es habitual la absorción de polipéptidos, y que si la membrana intestinal está lesionada, incluso pueden atravesarla proteínas de bajo peso molecular. Esta absorción de cadenas de aminoácidos que pasan posteriormente al torrente sanguíneo puede ser un potente estimulante de la reacción alérgica tanto *in situ* como a distancia. Hay factores que favorecen esta absorción de polipéptidos como la inmadurez del sistema gastrointestinal (especialmente en niños de corta edad y más específicamente después de procesos colícticos o durante la introducción prematura de ciertos alimentos), las alteraciones de la flora intestinal, la deficiencia de vitamina A, la hipoclorhidria gástrica y las ulceraciones mucosas provocadas por inflamación o por una diarrea.

También se han establecido relaciones un poco más alejadas, desde un punto de vista de la medicina ortodoxa, con otras enfermedades en algunas de las cuales existen pocas dudas de que hay un trasfondo inmunitario, pero en las que las reacciones alérgicas están enmascaradas. Nos referimos a alteraciones como la enuresis nocturna, cistitis crónica, úlceras cancerosas, hiperactividad infantil, otitis media, asma, acné, cefalea, lumbalgias y úlceras duodenales.

Entre los síntomas intercrisis de alergia tenemos algunos, muy inespecíficos, como el edema parpebral inferior, (con oscurecimiento del párpado); las adenopatías crónicas y la retención o subedema crónico de tipo no cíclico.

II

POBLADORES DEL INTESTINO

LA FLORA INTESTINAL

La microflora intestinal contiene más de 400 especies diferentes ya identificadas. La concentración de microorganismos se cifra entre 10^{10} y 10^{11} microorganismos/gramo de heces, pudiéndose deducir que tenemos más microorganismos en nuestro tubo digestivo que células humanas, en total unos cien billones de células.

Los microorganismos colonizan todo el tracto digestivo, desde el estómago, en condiciones de gran acidez, hasta la boca

Médico naturista procediendo al examen de la microflora intestinal de un paciente (siglo XIX).



GRANDES CARACTERÍSTICAS ECOLÓGICAS DE LA MICROFLORA INTESTINAL

- Relación simbiótica
- Modelo de competición biológica
- Cultivo continuo autorregulable
- Organización estable
- Tendencia al equilibrio
- Rechazo de la flora extraña

o, evidentemente, todo el resto del intestino.

Esta microflora ejerce un papel metabólico evidente, produciendo una serie de sustancias con diversos efectos sobre la salud. Entre estas sustancias tenemos:

- Antibióticos
- Sustancias inmunoestimulantes
- Proteínas y oligosacáridos con actividad antigénica
- Exo y endotoxinas
- Carcinógenos como aminas orgánicas

Flora de la boca

En la boca encontramos diferentes hábitats (epitelios, placa dentaria, márgenes mucoso-dentarios, etc.). Todos ellos se ven afectados por circunstancias como el estado de la dentición, el tipo de alimentación, la edad, el lugar donde se vive, la cantidad de saliva, la forma de respirar, la cantidad de lisozima e inmunoglobulinas, etc.

Tiene una flora compuesta de bacterias aerobias, anaerobias y microaerófilas; predominan los siguientes géneros:

Streptococcus, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Bacteroides, Bifidobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Spirochetas, Neisseria, Branhamella y Enterobacteriáceas.

Flora del estómago

Existe escasa flora, debido al pH extremadamente bajo. Con la ingesta, el pH aumenta y se aísla flora originaria de la boca. Esta flora se ve modificada en

personas con hipoclorhidria, tumores, úlcera gastroduodenal o reducción de gammaglobulinas o IgA secretora.

La flora habitual del estómago se compone de: Streptococcus, Lactobacillus, Micrococcus, levaduras, enterobacteriáceas.

La flora habitual «patológica» es la siguiente: Klebsiella, Enterobacter, Clostridium, Citrobacter, Campylobacter.

Este hecho pone en duda la culpabilidad etiológica de *Campylobacter pylori* en la etiopatogenia de la úlcera duodenal, tan pregonada en los últimos años. El tratamiento antibiótico que se propugna para disminuir las recidivas de este problema, parece a ojos del naturista, cuando menos descabellado. Es una cuestión de saber si fue primero el huevo o la gallina.

Flora biliar

Es bastante similar a la flora bucal. En casos de infección encontramos los siguientes géneros: *Escherichia coli*, Bacteroides, Clostridium.

Flora intestinal

En el intestino delgado hay escasas bacterias, aunque más que en el estómago: Streptococcus, Lactobacillus, Micrococcus, Peptostreptococcus, Bifidobacterium, Bacteroides, *Bacillus fragilis*.

En el intestino grueso la cantidad de microorganismos aumenta notablemente, representando un tercio del peso en seco de las heces. Predominan las especies anaerobias, destacando los siguientes géneros: Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Peptostreptococcus, Peptococcus, y Enterobacteriáceas.

ASPECTOS METABÓLICOS DE LA FLORA INTESTINAL

Reacciones sacarolíticas y de glúcidos

Las bacterias intestinales obtienen energía de reacciones sacarolíticas, directa-

mente de los monosacáridos o de otros azúcares, mediante la acción de alfa y beta galactosidasas y alfa y beta glucuronidasas, alfa manosidasa, beta xilosidasa, etc. Mucha de la fibra vegetal que ingerimos, no utilizable directamente por nosotros, sí lo es por parte de la microflora intestinal (especialmente Bacteroides, Bifidobacterium y Eubacterium) que puede desdoblar la celulosa y la pectina.

Degradación de lípidos

La microflora degrada los ácidos biliares, el colesterol exógeno y endógeno, y otros esteroides mediante reacciones de hidrólisis, oxidación, oxidorreducción, deshidroxilación, etc.

Degradación de proteínas

Los principales géneros son *E. coli*, Proteus, Clostridium, Fusobacterium, Bacteroides y Bacillus; que contienen diversos enzimas como proteasas, peptidasas e hidrolasas. La flora anaerobia utiliza también las proteínas como fuente energética, sometiendo a los AA a desaminación y descarboxilación. Algunos de sus metabolitos pueden ser tóxicos para el hombre.

LA FLORA, FACTOR PROTECTOR DEL INTESTINO FRENTE A LA INFECCIÓN

La microflora normal, y en especial los Bacteroides, son responsables de lo que se denomina como «resistencia a la colonización».

Los patógenos, en principio, son microorganismos que intentan residir permanentemente en el intestino, a cambio de su patogenicidad, a cambio de producir alteraciones de la salud y del equilibrio intestinal. La inhibición de los microorganismos patógenos se hace mediante diversos mecanismos:

- La competencia por las mismas sustancias nutritivas, la producción de sustancias metabólicas y la elaboración de antibióticos antimicrobianos son los mecanismos más implicados en esta inhibición.

RESISTENCIA A LA COLONIZACIÓN

- Importancia de los Bacteroides
- Inmadurez ecológica de la flora exógena
- Competencia por sustancias nutritivas
- Producción de sustancias metabólicas
- Elaboración de sustancias antibacterianas
- Ocupación de receptores celulares
- Trascendencia del «glicoclix»
- Acción de las inmunoglobulinas

CAUSAS DE DISBACTERIOSIS

- Cambios en la alimentación
- Diversos estados fisiológicos
- Enfermedades
- Estado emocional
- Maniobras medicoterapéuticas
- Uso de antimicrobianos
- Inoculación externa masiva (con fines terapéuticos)

FACTORES QUE MODIFICAN LA MICROFLORA INTESTINAL

+ fibra veg.	∞	+ nº de bacterias
+ grasas	∞	+ nº de bacterias, + Bacteroides
+ proteínas	∞	+ bacterias aerobias (enterobact.)
+ glúcidos	∞	+ Streptococcus, + Lactobacillus
+ pH	∞	+ Klebsiellas, + Proteus
- pH	∞	+ Streptococcus
+ estrés	∞	- Lactobacillus, - Bifidobacterium

- La ocupación de receptores celulares tiene mucho que ver con la existencia del «glicocálix», común a la mayoría de las bacterias, que reviste la superficie de las microcolonias intestinales, tapizando la superficie mucosa y obturando los «poros» o receptores donde se puedan fijar las bacterias foráneas, inhibiendo su capacidad reproductiva. Un ejemplo de ello lo tenemos con *E. coli*, que *in vitro* se reproduce cada 20 minutos (70 veces al día), mientras que en el intestino sólo lo hace tres o cuatro veces diarias.

- Todo ello se ve complementado por la ya citada acción de las inmunoglobulinas (especialmente IgA, pero también IgG e IgM), habiéndose demostrado la acción protectora sobre la penetración de las enterobacteriáceas en las células de la mucosa del intestino delgado sobre ratones a los que se había provocado experimentalmente una disbacteriosis intestinal.

FACTORES QUE MODIFICAN LA MICROFLORA

Existen numerosas causas, tanto exógenas como endógenas, que modifican la microflora. Algunas de las más conocidas son el embarazo, los viajes a lugares de costumbres diferentes, y los trastornos psíquico-emocionales.

El caso del estrés se ha comprobado en estudios sobre astronautas rusos y norteamericanos, comprobándose una disminución de Lactobacilos y Bifidobacterias y un aumento de las Enterobacterias.

Otros factores que modifican la flora son: Malnutrición, aclorhidria, tumores, divertículos, estasis intestinal y estreñimiento, déficit inmunitario natural o adquirido por medicaciones, resecciones intestinales, infecciones víricas o bacterianas, y finalmente el uso de antibióticos.

Las costumbres dietéticas son, sin embargo, el factor primordial para el control de la microflora. Existe un evidente papel de la fibra intestinal, la cual determina, al tener más substrato, un aumento del número total de bacterias. La mayor ingesta de grasas ocasiona un aumento de Bacteroides, la de proteínas aumenta el número de bacterias aerobias, y la de glúcidos el de Lactobacillus y de ciertos tipos de Streptococcus como *St. mutans*.

El aumento de grasas de origen animal puede aumentar ciertos tipos de metabolitos bacterianos cancerígenos, semejantes a las nitrosaminas producidas por reducción de los nitratos.

El pH digestivo también está en fun-

ción de los alimentos, y así se ha observado que:

- en pH ácido crecen mejor Lactobacilos y Streptococcus.

- en pH neutro crecen mejor Clostridium, Bacteroides y Enterobacteriáceas.

- en pH alcalino crecen mejor Proteus y Klebsiella.

La dieta vegetariana (especialmente las frutas y verduras) al ser más ricas en ácidos orgánicos, tienden a favorecer el crecimiento de los Lactobacilos.

Utilización de antibióticos

El uso masivo de antibióticos provoca un nicho o vacío ecológico, que pone en marcha reacciones en cadena que permiten el crecimiento masivo de bacterias patógenas, y que al modificar la microflora alteran evidentemente los procesos digestivos en su sentido más amplio.

LA TOXEMIA INTESTINAL

Se ha comprobado la existencia de anticuerpos cruzados producidos por la microflora habitual del sistema digestivo, que puede tener mucho interés en el estudio de los factores autoinmunitarios de las enfermedades. Veamos algunos ejemplos:

- *Escherichia coli* produce una molécula con afinidad para los receptores de la insulina, pudiendo influenciar en la aparición y desarrollo de la diabetes.

- También *E. coli* contiene polisacáridos capsulares similares a los que contiene *Neisseria meningitidis*, que podría provocar una «tolerancia» inmunológica frente al microbio de la meningitis.

- *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Proteus vulgaris*, tienen antígenos que se pueden unir a los receptores nicotínicos de la acetilcolina. El 90 % de los pacientes con miastenia gravis tienen anticuerpos contra estos receptores.

- *Yersinia enterocolitica* tiene antígenos cruzados con la membrana tiroidea. El 80 % de los pacientes con enfermedad de Graves tienen anticuerpos antimicrosomales, que actúan contra el receptor TSH).

- En la colitis ulcerosa, se observan niveles elevados de IgG e IgA por posible reacción autoinmunitaria frente a varias bacterias del estómago.

PRODUCCIÓN DE ENDOTOXINAS

La formación de endotoxinas es más frecuente en bacterias Gram -, como *E. coli*, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Bacteroides, Serratia; mientras que las bacterias Gram + raramente las

secretan. Dado que están firmemente adheridas a la superficie externa y no se secretan, se denominan endotoxinas.

Los microorganismos Gram + raramente producen endotoxinas en sus capas superficiales, pero esto no quiere decir que no produzcan sustancias con potencialidad tóxica. Estas sustancias tóxicas siempre se asocian con la bacteria (no son sustancias «segregadas» o liberadas al medio externo); a diferencia de las endotoxinas no pueden migrar a la corriente sanguínea, y sólo son activas durante el proceso de infección.

Los microorganismos principalmente responsables de la formación de endotoxinas son básicamente los coliformes, y sobre todo *Escherichia coli*, que puede llegar a constituir el 15 % de la microflora del estómago; y el 85 % de la totalidad de los coliformes. Los coliformes tienen una superficie externa cubierta de una capa mucosa y grasa a la vez, compuesta principalmente de lipopolisacáridos; los cuales son extremadamente tóxicos para humanos y animales, y están firmemente adheridos a los coliformes, pero se pueden liberar en pequeñas cantidades cuando la célula se reproduce o se muere. Sin embargo, las endotoxinas, a pesar de ser liberadas proporcionalmente en pequeñas cantidades, tienen la capacidad de poder circular libremente por el torrente circulatorio, activando la vía alternativa del complemento, y pudiendo producir un proceso de inflamación crónica.

Si tenemos en cuenta, como decíamos antes, que la barrera intestinal es una membrana semipermeable, y que en condiciones especiales puede aumentar incluso su permeabilidad, se podrá deducir la importancia que puede llegar a tener el disponer de una microflora intestinal adecuada.

Hay que tener en cuenta, que la reacción inmunitaria frente a las endotoxinas es un proceso que se realiza de forma habitual, desde el mismo momento del nacimiento hasta la muerte, por lo que sólo habrá que valorar que es el exceso de esta reacción frente a las endotoxinas la que nos puede llegar a producir enfermedades en personas susceptibles.

Existen diversos estudios clínicos que nos relacionan las endotoxinas con la presentación de diversas enfermedades:

- En la psoriasis existe un aumento de las endotoxinas que se ha tratado con éxito con la administración de resinas de colestiramina, y también con sarsasaponina, el principio activo de la Zarzaparrilla (*Smilax officinalis*).

- Lupus eritematoso, pancreatitis y

dermatomiositis son enfermedades autoinmunes que se ven influenciadas por la endotoxemia.

• *Yersinia enterocolitica*, un microorganismo relativamente habitual en nuestras heces, puede producir reacciones cruzadas con el tejido tiroideo.

• La candidiasis crónica digestiva se ha relacionado con el Síndrome de fatiga crónica y con diferentes síndromes inflamatorios crónicos. *Candida albicans* con frecuencia coloniza las heces y muchas superficies mucosas (esofágica, bucal, vaginal, intestinal), pero no se puede decir que sea una bacteria colonizadora habitual del sistema digestivo. Se recomienda en estos casos una dieta pobre en glúcidos y sin levaduras. *Candida albicans* produce sustancias antigénicas, especialmente con el tejido ovárico, el tiroideo y posiblemente también el de las válvulas cardíacas (el prolapso de la válvula mitral y la tiroiditis parecen asociarse en cierta manera con el crecimiento de *C. albicans*). Su crecimiento se ve favorecido por diversos factores como los de tipo nutricional (deficiencias de vitaminas A, ácido fólico o hierro), por la diabetes, por medicaciones (cimetidina, antibióticos, cortisona, anticonceptivos, quimioterapia, etc.) así como por el desarrollo de procesos malignos, incluyendo entre ellos el SIDA. En el caso del SIDA, se ha especulado que no se trata de una infección secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sino que se puede considerar como un factor promotor de su primoinfección y desarrollo. Ello se apoya además que en casos de candidiasis crónica se han encontrado anticuerpos contra los linfocitos T-helper.

Los efectos nocivos de las endotoxinas no se limitan a éstos citados. La endotoxemia ha sido bien estudiada en caso de infecciones sistémicas graves, que pueden llegar a causar un shock séptico. La endotoxemia de origen intestinal difícilmente causa reacciones tan graves, a menos de que a ello se añada un componente alérgico importante. Sin embargo, sí se ha comentado que puede considerarse como un factor más de riesgo en enfermedades tan usuales como el cáncer, la diabetes, la cirrosis o la leucemia, enfermedades que no tienen una relación tan clara con las alteraciones del sistema inmunitario.

La relación entre endotoxinas y cáncer ha sido relativamente poco estudiada, pero por ejemplo se sabe muy bien de la relación que existe entre el consumo de nitratos (presentes en el agua de bebida, o en los alimentos cárnicos en conser-

LACTOBACILOS HALLADOS EN EL INTESTINO HUMANO

L. acidophilus
L. fermentum
L. bifidus (*Bifidobacterium bifidum*)
L. leichmanii
L. brevis
L. plantarum
L. casei
L. salivarioes
L. cellobiosus

va o semiconserva) y el cáncer. Pues bien, se ha encontrado que la síntesis endógena de nitratos se multiplica por 9 en presencia de endotoxinas de *E. coli*.

BIFIDOBACTERIAS

Las bifidobacterias constituyen el grupo principal de microorganismos presentes en la flora intestinal. Las bifidobacterias fueron denominadas así por primera vez en 1899 por H. Tissier, un científico francés que las denominó de ese modo porque presentan una forma de Y (bífido en latín significa dividido en dos, o «en forma de Y»). Se sabe que las bifidobacterias son mucho menos numerosas en los niños alimentados con biberón que en los alimentados naturalmente, siendo los amamantados mucho menos susceptibles a las infecciones. Todo ello ha contribuido a opinar que la colonización intestinal (colónica) por bifidobacterias estimula la resistencia inmunitaria.

Existe una controversia sobre si las bifidobacterias son o no lactobacilos. El término de lactobacilos puede prestar a confusión con *L. acidophilus*, y desde 1974 se considera por la comunidad científica que existen consideraciones suficientes como para considerarlos un género separado.

El noventa por ciento de la microflora cultivable del intestino de los niños amamantados habría de estar compuesta por bifidobacterias, mientras que sólo entre el 1 % y el 15 % estaría compuesto de Lactobacilos, enterococos y coliformes.

Un estudio alemán evaluó que entre 1957 y 1980, el número de bifidobacterias de los niños amamantados se ha reducido considerablemente, aumentando los niveles de *Escherichia coli* y *Klebsiella sp.* Esto es debido posiblemente a alteraciones medioambientales como la polución. Se ha observado, por ejemplo, que los niños amamantados de Guatema-

BACTERIAS INHIBIDAS POR LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS

Bacillus subtilis
Bacillus cereus
Bacillus stearothermophilus
Candida albicans (efecto limitado)
Clostridium perfringens
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Lactobacillus bulgaricus
Lactobacillus fermentum
Lactobacillus helveticus
Lactobacillus lactis
Lactobacillus leichmanii
Lactobacillus plantarum
Proteus vulgaris
Pseudomona aeruginosa
Pseudomona fluorescens
Salmonella thyphosa
Salmonella schottmuelleri
Sarcina lutea
Serratia marcescens
Shigella dysenteriae
Shigella paradysenteriae
Shigella sonnei
Staphylococcus aureus
Streptococcus fecalis
Streptococcus lactis
Vibrio comma

la tienen mayor cantidad de bifidobacterias que los alemanes.

Las bifidobacterias, similarmente a los lactobacilos inhiben el crecimiento de especies patógenas; producen ácido acético, reduciendo el crecimiento de *C. albicans*, producen sustancias antibióticas naturales produciendo un efecto protector frente a las infecciones; estimulan el crecimiento de los niños amamantados por facilitar la retención de nitrógeno; son además una fuente de antígenos que inducen la formación de anticuerpos, estimulando de esta manera la reacción defensiva del organismo; juegan un papel protector de los efectos secundarios de la terapia antibiótica; ayudan a producir lactasa, que mejora la digestibilidad de la leche; y previenen de la producción de alergias.

LACTOBACILOS INTESTINALES

SHANANI y AYEBO proponen que los suplementos de lactobacilos han de cumplir las siguientes condiciones o cualidades básicas:

1) Deben ser colonizadores habituales

del intestino del huésped y ser capaces de adaptarse al medio ambiente interno intestinal;

2) Deben sobrevivir el paso de los diferentes tramos hasta el intestino, especialmente en el intestino delgado, donde ocurre la absorción de los nutrientes;

3) Deben tener efectos beneficiosos sobre la salud del huésped;

4) La adición de los lactobacilos no debe de ir en detrimento de la calidad de los alimentos, y en ningún caso ni los lactobacilos ni el alimento deben tener efectos nocivos.

Unos cuantos lactobacilos cumplen estas características; entre ellos tenemos a *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus* y *L. bifidus*.

LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS

Viabilidad

Lactobacillus acidophilus es una especie importante de la microflora intestinal humana. Su utilización en medicina como tratamiento de la disbacteriosis intestinal, ya fue propuesto por Metchnikov en 1908. En 1915 ya se comprobó la viabilidad de estas especies, al demostrarse la colonización del *L. bulgaricus* (del yogur) en el intestino humano. Se tenía la duda si el medio sumamente ácido del estómago, o del jugo biliar, podría matarlos e impedir su colonización en tramos posteriores. En cuanto a la viabilidad se considera que la ingestión de entre mil y diez mil millones de células de *L. acidophilus* es un nivel adecuado para una suplementación dietética. En estudios sobre humanos se ha comprobado que la suplementación provoca cambios en la microflora intestinal por un período mínimo de cuatro semanas después de que se deje de tomar la suplementación.

Esta suplementación se puede ver favorecida por la ingestión de yogur, o de otros alimentos que contengan esta especie, pero si el intento terapéutico consiste en elevar los niveles de *L. acidophilus* en el intestino, lo mejor es no mezclarlos con otras cepas como *Streptococcus faecalis* o *L. bulgaricus*, ya que las diferentes especies pueden competir entre sí.

Los lactobacilos, y especialmente *L. acidophilus*, se encuentran en mayor concentración en las heces de personas que consumen productos lácteos, especialmente si son productos fermentados (queso, yogur, etc.). También crece bien cuando se consume abundante fibra vegetal.

Se trata de un organismo Gram-positivo, anaeróbico, que produce una fermentación que libera ácido láctico y

menores cantidades de ácido acético, con desprendimiento de dióxido de carbono (CO_2). *L. acidophilus* crece bien en medios ricos en vitaminas del grupo B.

L. acidophilus se encuentra además en muchas otras especies animales, pero sin embargo sólo se ha podido encontrar una eficacia terapéutica en las especies de origen humano, un requisito que deberían cumplir todos los laboratorios, debido a que estudios usando la hibridación DNA-DNA nos revelan que sólo una variedad de la especie *L. acidophilus* puede considerarse la humana. *L. acidophilus* es fácilmente comercializable porque resiste a la deshidratación y a la congelación, produce rápidamente ácido láctico hidrolizando la lactosa, y coloniza fácilmente el intestino humano. *L. acidophilus* tiene la capacidad de adherirse a la mucosa intestinal mediante unos enlaces iónicos entre los lactobacilos, de carga negativa, y las células epiteliales, con carga positiva. Para que esta adherencia sea mayor se necesita el aporte de calcio, del cual los productos lácteos son ricos.

Efectos de los lactobacilos

- Contribuyen al equilibrio de la flora gástrica.
- Conjugan los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal
- Pueden estimular la respuesta inmunitaria
- Contrarrestan el efecto negativo que tienen los tratamientos antibióticos sobre la flora intestinal.
- Presentan un posible mecanismo anticarcinogénico.

El aumento de la población de lactobacilos va paralelo al descenso del contenido en bacilos coliformes.

Sobre la flora intestinal

Cuando se administra *L. acidophilus* a personas habitualmente consumidoras de carne, existen cambios notables en la composición de la flora, ya que *L. acidophilus* tiene un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de flora de putrefacción. Estas bacterias producen enzimas celulares como la nitroreductasa, azoreductasa y beta-glucuronidasa, que ejercen un efecto degradador sobre las proteínas o sustancias nitrogenadas (GOLDIN).

L. acidophilus es el lactobacilo más estable del intestino (MOORE), y tiene un efecto protector de la diarrea asociada al uso de antibióticos. Es por ello que se considera beneficioso el aporte estable de *L. acidophilus*. En administración conjunta con amoxicilina ZOPPI demos-

tró que no se producía una reducción notable de la microflora intestinal.

Ciertas bacterias Gram - que son antagonizadas por *L. acidophilus*, pueden colonizar con cierta frecuencia el sistema digestivo infantil. Algunas de ellas producen ptomaínas, unas aminas de carácter tóxico, y que en cierto modo pueden contrarrestarse con *L. acidophilus*. Por ejemplo, *E. coli* sintetiza etionina y nitrosaminas a partir de los nitratos, siendo antagonizada por *L. acidophilus*.

Este cambio en la microflora intestinal puede tener un interés terapéutico en ciertas enfermedades hepáticas como la hipertensión portal severa y la cirrosis. En estos casos se ha demostrado que *L. bifidus* puede reducir los niveles de NH_4 , de fenoles libres y de nitrógeno libre a nivel intestinal, reduciendo el riesgo de padecer una encefalopatía hepática.

Sobre el pH vaginal

L. acidophilus crece en la mucosa vaginal durante toda la fase reproductiva de la mujer, creando un medio ambiente ácido que inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos, aumentando las defensas locales, y no aniquilando la flora saprófita, como hacen los antimicrobianos. En la época postmenopáusica, la microflora vaginal varía, empezando a predominar otras especies como Bacteroides. Las irrigaciones vaginales con 10^8 lactobacilos en una solución de NaCl al 1,5-3 % se han demostrado útiles en el control de las infecciones vaginales, restaurando el pH vaginal apropiado, incluso en la época postmenopáusica.

Sin embargo, *L. acidophilus* por sí solo no es suficiente como para controlar infecciones por *Candida albicans*.

Las irrigaciones vaginales, sin embargo, pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones urinarias debidas a incremento de coliformes. *L. acidophilus* también ejerce una inhibición competitiva de su crecimiento. Este tipo de infecciones son más frecuentes en mujeres que utilizan el diafragma o DIU.

Efecto antibiótico

Los lactobacilos producen sustancias que inhiben o antagonizan el crecimiento bacteriano.

Producen ácidos orgánicos (láctico, acético), peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) y bacteriocinas.

Las bacteriocinas son proteínas producidas por ciertas bacterias que ejercen un efecto letal sobre otras bacterias, usualmente de especies próximamente relacionadas. En general, las bacteriocinas

tienen un espectro de acción mucho más estrecho que el de los antibióticos conocidos, pero en cambio su letalidad es mucho mayor para el o los microorganismos sensibles, que los antibióticos convencionales.

Entre las bacteriocinas se han identificado la lactocidina, y las lactacinas B y F; efectivas especialmente sobre otros lactobacilos; aunque también inhiben el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Proteus sp.*, *Escherichia sp.*, *Staphylococcus sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*.

El hecho de que las bacteriocinas de los lactobacilos tenga una acción especialmente letal sobre otras cepas de lactobacilos, hace pensar que de cara a conseguir una mejor colonización bacteriana, es interesante administrar los lactobacilos de sólo una especie, ya que las mezclas podrían tener un efecto inhibitorio sobre el crecimiento bacteriano.

Diarreas

Este ha sido el tratamiento clásico de *L. acidophilus*. Es muy útil en el tratamiento de las afecciones intestinales de niños y bebés, en administración oral.

También se ha observado un efecto terapéutico en caso de diarrea asociada a la radioterapia aplicada a mujeres con tumores ginecológicos.

Efecto antiviral

Observado sobre todo en estudios veterinarios.

Lactobacillus acidophilus puede mejorar la evolución del Herpes simple.

Efecto estimulante inmunitario

L. acidophilus, *L. casei* y *L. bulgaricus* interactúan con las células intestinales

inmunocompetentes. Existe un aumento de la citoaderencia en presencia de células T4 y T8. Incrementan la actividad de macrófagos y linfocitos.

La activación del sistema inmune puede ser ampliada con la inclusión en la dieta de lactobacilos y productos lácteos que contienen bacterias lácticas como *L. acidophilus* y *L. termophilus*.

Cáncer

LIDBECK y cols. encontraron que las personas con microflora intestinal rica en *L. acidophilus* tienen una cierta capacidad de absorber o neutralizar los mutágenos de los alimentos cocinados, como por ejemplo los presentes en la carne a la plancha. En pacientes con cáncer de colon, la suplementación con *L. acidophilus* disminuyó los niveles de ácidos grasos y de enzimas de bacterias fecales.

Alergias alimentarias

La mayoría de niños que sufren de alergias alimentarias tienen deficiencias de Lactobacillus y Bifidobacterias en su flora intestinal, predominando en estos casos las Enterobacteriáceas (KUVAEVA).

Efecto hipolipemiente

La administración de *L. acidophilus* parece incrementar la secreción de hidroximetilglutaril CoA reductasa, una enzima que controla la síntesis de colesterol (HEPNER).

Afecto anticanceroso

BOGDANOV y cols. demostraron un mecanismo de acción anticanceroso de *L. bulgaricus*. Se ha observado una menor incidencia de cáncer de colon. Sin embargo, hay que decir que los cambios perma-

nentes de la composición de la flora vienen dados por cambios dietéticos del individuo, especialmente el aumento de fibra vegetal.

La ingesta de productos lácteos fermentados con *L. acidophilus* disminuyen los niveles de enzimas bacterianas como nitroreductasa, beta-glucosidasa, azo-reductasa y beta-glucuronidasa, explicando un posible mecanismo anticanceroso. ○

BIBLIOGRAFIA

BOGDANOV IG, VELICHKOV VT et al: Antitumor action of glycopeptides from cell wall of Lactobacillus bulgaricus. Bull Exp Biol 84:1750, 1977.

D'ADAMO P: Gut ecosystem dynamics. Townsend Letter for Doctors, April 1991: 229-234.

GOBERNADO M, SANTOS M: Disbacteriosis intestinal. Servicio Documentación Científica Rocador. Barcelona, 1987.

GOLDIN BR Y GORBACH SL: The effect of milk and lactobacillus feeding in human bacterial enzyme activity. Am J Clin Nutr 39:756-61, 1977.

HEPNER G et al: Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk. Am J Clin Nutr 32:19-25, 1979.

KUVAEVA I et al: The microecology of the gastrointestinal tract and the immunological status under food allergy. Nahrung 28:689-93, 1984.

LIDBECK A et al: Lactobacilli, anticarcinogenic activities and human intestinal microflora. Eur J Cancer Prev Vol 1, 341-53, 1992.

MOORE W Y HOLDEMAN LV: Human fecal flora. The normal flora of 20-Japanese Hawaiians. Appl Microbiol 27:961-79, 1974.

ZOPPI G, DEGANELLO A, BENONI G, SACCOMANI F: Oral bacteriotherapy in clinical practice. Eur J Ped 139:18-21, 1982.

MAGNESOL®

¡Salud para toda la familia!

- Regula y normaliza las funciones vitales y los estados de ánimo
- Previene el infarto
- Controla la hipertensión
- Corrige la falsa angina
- Regula los latidos cardíacos
- Evita calambres musculares
- Regula el colesterol
- Mejora la digestión y la asimilación
- Evita los cálculos renales
- Facilita la regeneración tisular
- Alivia el dolor articular
- Ejerce una acción antirreumática
- Ejerce una acción antitumoral
- Ejerce una acción antiviral
- Depura la sangre
- Proporciona energía y a la vez relaja
- Combate el estrés y regenera las células
- Mejora la memoria y combate la migraña
- No contiene cafeína ni tranquilizantes
- Es adecuado para todas las edades