

MICROBIOTA AUTÓCTONA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

Juan Evaristo Suárez. Área de Microbiología. Universidad de Oviedo. evaristo@uniovi.es

La microbiota autóctona está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan establemente la superficie epidérmica y la de las mucosas. La microbiota juega un papel esencial en nuestra vida, hasta el punto de que ésta sería imposible en su ausencia; por tanto, la relación es, generalmente, mutualista (beneficiosa para los dos socios de la simbiosis). Los microorganismos que la componen son muy abundantes, su número supera en unas diez veces al de células de nuestro propio organismo y, por ejemplo, la mitad del volumen de nuestras heces está constituido por microorganismos que habitan en nuestro aparato digestivo y que han sido arrastrados al exterior. Ahora bien, la simbiosis puede convertirse en parasitaria si concurren circunstancias especiales, principalmente disfunciones de la respuesta inmune.

La microbiota de la piel: La piel es la capa más externa del cuerpo; por lo tanto es fácilmente colonizable por los microorganismos ambientales. Sin embargo está, en general, seca, es ácida, sufre abrasiones continuas y los nutrientes son escasos, todo lo cual limita mucho los microorganismos que pueden establecerse sobre ella. Estas condiciones tan inhóspitas se atenúan en las glándulas sudoríparas y sebáceas y en los folículos pilosos, en los que hay más humedad y nutrientes.

Las bacterias constituyen alrededor del 95% de la microbiota de la piel, predominando las pertenecientes a los Filos Actinobacteria (60% del total) y Firmicutes (25%). Las primeras están representadas por corinebacterias y propionibacterias, mientras que *Staphylococcus epidermidis* sería el representante casi exclusivo de las segundas. También aparecen hongos, principalmente del género *Malassezia* (que, como veremos, son beneficiosos, pero cuya proliferación excesiva es el origen de la caspa) y ácaros (arácnidos microscópicos) que viven en los folículos pilosos (Tabla 1).

La colonización de la piel no es uniforme. En las zonas más secas, como los antebrazos, la parte anterior de las piernas y el dorso de las manos, hay pocos microorganismos y, paradójicamente, la mayor diversidad, lo que sugiere contaminación continuada más que residencia estable. Los pliegues (ingles, axilas, espacios interdigitales, etc.) son las zonas más húmedas de la piel y en ellos predominan las corinebacterias y los estafilococos. En ellas existen unas glándulas especiales que segregan, además de sudor, un lubricante que evita el rozamiento entre los dos lados del pliegue. Esta secreción es utilizada como alimento por las bacterias predominantes en cada zona, siendo los productos de desecho resultantes, los responsables de su olor peculiar. Por último, en las regiones sebáceas (el cuero cabelludo, detrás de las orejas, la cara, la espalda, etc.) predominan las propionibacterias y *Malassezia*, que degradan los lípidos presentes en el "sebum" y liberan ácidos grasos, contribuyendo decisivamente al pH ácido de la piel y en su protección frente al establecimiento de organismos patógenos.

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

Boca: Multitud de bacterias, protozoos y levaduras. El papel mutualista de muchas de ellas es discutible; así, los estreptococos y algunas otras bacterias causan caries y otros problemas dentales, debido a que producen ácido que ataca el esmalte de los dientes. Las levaduras son responsables de las aftas que aparecen, con frecuencia, en la mucosa de las personas inmunodeprimidas.

Esófago: No existe colonización permanente; el esófago es un conducto virtual (está colapsado por la musculatura que lo rodea para evitar regurgitaciones), por lo que la comida se abre paso a su través y arrastra a los posibles microorganismos que pudieran intentar establecerse en él.

Estómago: Fundamentalmente lactobacilos. La acidez estomacal es una barrera casi infranqueable para los microorganismos que ingerimos con la comida y la bebida, protegiendo así al intestino frente a las infecciones. La concentración de lactobacilos es tan baja que no se sabe si ejercen algún efecto mutualista significativo. Por otra parte, aproximadamente el 40% de la población alberga *Helicobacter pylori*, que se asocia a la producción de gastritis, úlceras pépticas e incluso algunos tipos de cáncer gástrico.

Intestino delgado: En duodeno la microbiota es escasa, aún permanece parte de la acidez estomacal y en él desembocan los conductos biliar y pancreático. La bilis es tóxica para muchas bacterias y el fluido pancreático contiene una serie de enzimas que podrían, literalmente, digerir a las bacterias que se establecieran allí. En yeyuno se va incrementando la concentración bacteriana, que está formada principalmente por lactobacilos. En ileón la concentración y diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente y va reflejando paulatinamente la que tendremos en el intestino grueso.

Intestino grueso: La densidad microbiana es enorme; está dominada por bacterias, pero también hay arqueas, hongos (levaduras) y protozoos (Tabla 1). Además de una enorme densidad, existe una gran diversidad; se calcula que hay más de 500 especies ocupando ese hábitat, de manera que, en su conjunto, dan lugar a un ecosistema extraordinariamente maduro y, por tanto, resistente a la inducción de cambios desde el exterior; es lo que se denomina la homeostasis intestinal. Dentro de los grupos bacterianos que habitan en el intestino grueso, los más abundantes son los Firmicutes y los Bacteroidetes, que constituyen aproximadamente el 35% del total en cada caso, seguidos por las Actinobacterias, que serían algo menos del 10%. Los géneros más abundantes dentro de los Firmicutes son *Faecalibacterium* y *Roseburia*; al grupo de los Bacteroidetes pertenecen las bacterias de los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*, que son los más abundantes en el hábitat intestinal, siendo las Actinobacterias más frecuentes las encuadradas dentro del género *Bifidobacterium*. La inmensa mayoría de estas bacterias son anaerobias estrictas; es decir, obtienen la energía que necesitan a través de la fermentación o de la respiración anaerobia, siendo extremadamente susceptibles al oxígeno. Esta limitación las mantuvo en el anonimato hasta que se desarrollaron los métodos independientes de cultivo, que identifican a los microorganismos a través del análisis de la secuencia de nucleótidos de sus genomas.

¿Cómo se produce la colonización del aparato digestivo? Inicialmente durante el parto, como consecuencia del contacto del niño con la microbiota vaginal y la propia de la zona perineal. Esta colonización se ve favorecida por el pH gástrico relativamente elevado y la secreción atenuada de bilis, típicas de los recién nacidos. La evolución posterior de la microbiota va a estar muy ligada al régimen alimenticio del niño. Así, durante los primeros meses solo tomará leche, que promoverá el establecimiento de lactobacilos y bifidobacterias; los primeros, porque metabolizan la lactosa muy eficazmente y las segundas, debido a que en la leche humana se encuentran una serie de oligosacáridos complejos que utilizan muy bien. Dichos oligosacáridos no se encuentran en la leche de otros mamíferos y no son asimilables por nosotros, por lo que parece que su función sería precisamente favorecer el establecimiento de las bifidobacterias en nuestro intestino. A los 5-6 meses de edad se inicia la toma de papillas de frutas, lo que supone el aporte de otros azúcares y de polisacáridos y promueve la colonización por bacterias de la división Firmicutes y la diversificación del ecosistema intestinal. Entre unas dos semanas y un mes después se inicia la alimentación con purés de verduras, que contienen multitud de polisacáridos complejos y facilitan la llegada de los Bacteroidetes y el asentamiento definitivo de los Firmicutes. La adición paulatina de carne, yema de huevo y pescado a los purés

provocaría la colonización por *Escherichia coli* y otras proteobacterias, de manera que en el momento del cambio a una dieta adulta ya estarían en el intestino todos los actores que determinarán el asentamiento de una microbiota madura y compensada, lo que ocurre, más o menos, a partir de los dos años de edad.

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

Hombre: La microbiota es escasa debido a que la orina lava la uretra periódicamente y a que el orificio de salida está muy separado del ano, que es la principal fuente de contaminación del aparato excretor. Por eso las infecciones urinarias son infrecuentes en los hombres, salvo que haya circunstancias predisponentes como el uso de pañales; así, son relativamente comunes en ancianos y en niños pequeños, siendo éste el único tramo de la vida en que la infección urinaria es más frecuente en varones que en mujeres.

Mujer: Debido a la separación entre la uretra y la vagina, la orina no lava esta última cavidad, permitiendo así el establecimiento de una microbiota estable en ella. Esto la hace, al mismo tiempo, susceptible a la infección, fundamentalmente desde el tracto entérico, debido a la proximidad de la vulva y el ano. La vagina es, además, una estación intermedia que facilita el acceso de la microbiota intestinal a la uretra, hasta el punto de que, casi invariablemente, la infección de la vejiga urinaria viene precedida por la presencia del agente causal en la vagina. La corta longitud de la uretra facilita también la llegada de microorganismos indeseables a la vejiga y la producción de cistitis y otras afecciones renales.

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

Funciones de la microbiota autóctona. Las principales son cuatro y actúan constantemente, razón por la cual, paradójicamente, pasan desapercibidas,

Suministro de nutrientes esenciales, como las vitaminas y algunos aminoácidos, cuya necesidad de ingestión se modera gracias a los producidos por la microbiota indígena.

Aprovechamiento de nutrientes no digeribles: De los múltiples glúcidos complejos que se incluyen en nuestra dieta, solamente tres, la sacarosa, la lactosa (no siempre) y el almidón, son digeribles por nuestras propias enzimas. El resto, como la celulosa y las pectinas de origen vegetal y los glicosaminoglicanos de la carne (heparán y condroitín sulfato entre otros) llegan al intestino grueso casi intactos. Allí son degradados por la microbiota autóctona que genera H₂, CO₂ y ácidos grasos de cadena corta. Estos últimos inhiben el crecimiento de organismos patógenos, son una fuente de energía fundamental para los enterocitos (principalmente el ácido butírico) y neutralizan los grupos amonio generados por desaminación de los aminoácidos y otros nutrientes. Por otro lado, incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua y, junto a los gases generados, aumentan el volumen de las heces, todo lo cual estimula el peristaltismo intestinal. Por último, los ácidos acético y propiónico van al hígado; allí, el primero es convertido en acetil coenzima A y se integra en el ciclo de Krebs y en las rutas de síntesis de lípidos, mientras que el ácido propiónico se incorpora a las rutas del catabolismo glucídico. Se postula que la microbiota colónica contribuye con más de 500 kcal diarias a nuestro metabolismo, siendo esencial su actividad en los países subdesarrollados, en los que la dieta suele ser muy rica en glúcidos complejos.

Desarrollo del sistema inmunitario: Las bacterias en general y las de la microbiota de ocupación en particular, presentan en su superficie componentes que contribuyen a la puesta a punto de nuestras defensas frente a la infección. Por tanto, el contacto continuo entre ellas y el sistema inmunitario es una especie de entrenamiento que lo mantiene en buena forma para poder repeler con eficacia a los agentes infecciosos.

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

Mecanismos implicados en el antagonismo microbiano. Existen tres principales, la interferencia con la colonización de las mucosas, la producción de compuestos antimicrobianos y la coagregación con los patógenos potenciales.

Interferencia con la colonización: El establecimiento de un microorganismo en una cavidad depende de su capacidad de adherirse al epitelio y de aprovechar las condiciones ambientales de la misma. La adherencia depende del reconocimiento entre moléculas superficiales del microorganismo (adhesinas) y del hospedador (receptores). El aprovechamiento del ambiente incluye la utilización eficaz de los nutrientes disponibles y la adaptación a las condiciones del mismo (pH, pO₂, etc). La microbiota de ocupación está perfectamente adaptada a vivir en nuestras cavidades, lo que explica que el establecimiento de patógenos solo ocurra cuando se ha eliminado la microbiota normal (por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos por vía oral) o se produce una invasión extraordinariamente numerosa (caso del cólera o de las toxiinfecciones por *Salmonella*).

Producción de compuestos antimicrobianos: Las bacterias de la microbiota generan multitud de sustancias con capacidad antibiótica como los ácidos y el agua oxigenada, que se obtienen por fermentación de los glúcidos, y las bacteriocinas, que son péptidos que forman poros en las membranas y/o inhiben la síntesis de la pared bacteriana, siendo, por ello, bactericidas.

Coagregación con los patógenos: Algunos miembros de la microbiota se pegan a los organismos extraños e impiden su unión a la mucosa; al mismo tiempo, la vecindad de ambos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos que pudiera producir el mutualista.

Perjuicios achacables a la microbiota de ocupación: Son fundamentalmente dos:

Infecciones endógenas: Los microorganismos autóctonos pueden comportarse como patógenos si penetran al medio interno o si se hacen muy abundantes. Así, *Bacteroides* es beneficioso en el intestino grueso, pero se convierte en un patógeno muy peligroso si invade la cavidad peritoneal. Una situación de descompensación es la que conduce a la vaginitis causada por *C. albicans*. Esta levadura forma parte de la microbiota vaginal y en condiciones normales no es patógena, pero sí, si se hace predominante en dicha cavidad.

Generación de sustancias carcinogénicas: El metabolismo de los nutrientes y los ácidos biliares por la microbiota indígena conduce, en ocasiones, a la generación de sustancias que pueden transformar a las células intestinales en tumorales. Por eso es importante que los residuos permanezcan poco tiempo en el organismo: habrá menor oportunidad de que se generen moléculas nocivas y de que estas interaccionen con las células de la mucosa del colon.

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

Beneficios asociados a la administración de organismos probióticos: Aquellos para los que hay una mayor evidencia se dividen en tres categorías:

Reversión de sintomatologías de mala digestión. El ejemplo típico es la resolución de la intolerancia a la lactosa. Los lactobacilos la degradan e impiden así que llegue sin digerir al intestino grueso y ocasione flatulencia, distensión abdominal y diarrea, entre otros síntomas.

Reposición de la microbiota después de que la residente haya sido eliminada por cualquier causa. Los casos mejor demostrados son la reversión de la diarrea causada por tratamiento con antibióticos y la de las diarreas infantiles producidas por rotavirus. En ambos casos el organismo probiótico viene a ocupar la superficie mucosa que ha quedado desierta, constituyendo así una solución de emergencia que atenúa los síntomas y facilita la recolonización por los microorganismos indígenas.

En este apartado se englobaría también la prevención de recidivas de vaginosis y de vaginitis mediada por lactobacilos probióticos, administrados tras el tratamiento específico con los antibióticos apropiados.

Prevención de la mastitis durante la lactancia. La secreción de leche aumenta la humedad de los conductos galactóforos y crea condiciones apropiadas para el establecimiento de organismos patógenos en ellos. Recientemente se ha demostrado de manera fehaciente que lactobacilos administrados por vía oral pueden colonizar los conductos e impedir el asentamiento de bacterias indeseables, previniendo e incluso curando, las mastitis.

Otros: Existen otras afecciones en las que los microorganismos probióticos parecen ejercer un efecto beneficioso, aunque la evidencia no es tan sólida como en los casos ya descritos; entre ellas podemos citar por orden de mayor a menor evidencia, la enterocolitis necrotizante (una afección típica de niños prematuros que, al ser poco frecuente, dificulta la obtención de datos con significación estadística), la enfermedad inflamatoria intestinal y la colitis pseudomembranosa.

Prebióticos: Se denomina así a compuestos no digeribles, presentes en la dieta, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos, resultando en un beneficio para la salud. Estructuralmente son oligo o polisacáridos de fructosa (FOS e inulina respectivamente) o de galactosa (GOS). También se usa la lactulosa (un disacárido de galactosa y fructosa) y el lactitol (galactosa y un polialcohol derivado de la glucosa). Su objetivo es doble; por un lado, promover la proliferación de la microbiota indígena y, con ella, el antagonismo frente a la colonización por microorganismos foráneos y, por otro, potenciar los efectos positivos asociados al metabolismo de los glúcidos complejos. De hecho, estos compuestos ya tienen un lugar en el Vademecum, aunque su acción terapéutica no se asocia, comúnmente, con la microbiota autóctona. Así, se utilizan como agentes laxantes debido a su capacidad de aumentar el peristaltismo (véase el apartado “funciones de la microbiota autóctona”) y en la prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática; en este caso, los ácidos grasos derivados de la digestión de los prebióticos por la microbiota del colon, neutralizan los grupos amonio resultantes de la degradación de los alimentos nitrogenados, evitando su paso a la sangre y la aparición del cuadro neuropsiquiátrico que se asocia a la incapacidad de los enfermos hepáticos para eliminarlos.

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

Referencias

Chen YE, Tsao H. 2013. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. J. Am. Acad. Dermatol. 69: 143-155.

Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2011. Probióticos y prebióticos. <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics>

Binns N. 2013. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe Monograph Series. <http://www.sepyp.es/es/sabermas>.

Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. 2011. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 108 Suppl 1: 4578-4585.

Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Requena T. 2012. Probióticos en la salud humana. <http://www.sepyp.es/es/sabermas>

Sommer F, Bäckhed F. 2013. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 11: 227-238.

Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, Marrazzo JM, Fredricks DN. 2010. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 5: e10197.

Suárez JE, Beltrán DA, Daza M, González SP, Guerra JA, Jurado AR, Ojeda D, Rodríguez JM. 2012. La microbiota vaginal: composición y efectos beneficiosos. Consenso sobre usos de los probióticos en Ginecología. <http://www.sepyp.es/es/sabermas>

Dominio	Reino	Filo	Clase	Ejemplo
Archaea	Archaea	A.II. Euryarcheota	Methanobacteria	Metanógenos intestinales
Bacteria	Bacteria	B.XII. Proteobacteria	Gammaproteobacteria	<i>Escherichia</i> (intestino grueso)
			Epsilonproteobacteria	<i>Helicobacter</i> (estómago)
		B.XIII. Firmicutes	Clostridia	<i>Lachnospira, Faecalibacterium, Roseburia</i> (intestino grueso)
			Bacilli	<i>Lactobacillus</i> (vagina, intestino delgado), <i>Staphylococcus</i> (piel), <i>Streptococcus</i> (boca)
		B.XIV. Actinobacteria	Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i> (intestino grueso), <i>Propionibacterium</i> (piel, Intestino grueso), <i>Corynebacterium</i> (piel), <i>Gardnerella</i> (vagina)
		B. XX. Bacteroidetes	Bacteroidetes	<i>Bacteroides, Prevotella</i> (intestino grueso)
Eukaryota	Protista	Protozoa	Rhizopoda	Amebas comensales (boca, intestino)
			Mastigophora	<i>Giardia</i> (duodeno)
	Fungi	Ascomycota	Saccharomycetes	<i>Candida</i> (vagina, boca, intestino grueso)
		Basidiomycota	Exobasidiomycetes	<i>Malassezia</i> (piel)
	Animalia	Arthropoda	Arachnida	<i>Demodex</i> (ácaros de la piel)

Tabla 1.- La diversidad taxonómica de los microorganismos que conforman la microbiota autóctona.

