

# **MICROBIOTA AUTÓCTONA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS**

**Dr. Evaristo Suárez**  
**Universidad de Oviedo**

# INDICE

## Algunas definiciones esenciales

Simbiosis y tipos

Colonización

Infección y tipos

Virulencia

Microbiota de ocupación

Microorganismos autóctonos

Microorganismos alóctonos

Microbioma

## La microbiota indígena del organismo

Piel

Aparato digestivo

- Boca
- Esófago
- Estómago
- Intestino delgado
- Intestino grueso

Aparato genitourinario

- Hombre
- Mujer

La microbiota vaginal y su relación con la edad y estado fisiológico

- Recién nacidas
- Niñas premenárquicas
- Mujeres en edad fértil
- Embarazadas
- Mujeres postmenopáusicas

## Funciones de la microbiota de ocupación

- Antagonismo microbiano

- Suministro de nutrientes esenciales
- Desarrollo del sistema inmunitario

#### **Antagonismo microbiano**

- Interferencia con la colonización
- Producción de compuestos antimicrobianos
- Coagregación con los patógenos

#### **Problemas achacables a la microbiota de ocupación**

- Infecciones endógenas
- Generación de sustancias carcinogénicas

## **Organismos probióticos**

¿Quiénes son?

Propiedades deseables

Beneficios asociados a la administración de organismos probióticos

- Reversión de sintomatologías de mala digestión
- Reposición de la microbiota de ocupación
- Prevención de mastitis durante la lactancia
- Otros

## **Prebióticos**

¿Qué son?

Composición

¿Qué efectos producen?

## **Simbióticos**

¿Qué son?

¿Para qué sirven?

¿Problemas de nomenclatura?

## Algunas definiciones esenciales

**Simbiosis:** Cualquier relación estable que se establece entre dos o más organismos de distintas especies. Existen tres tipos:

- **Mutualismo:** relación en la que los dos componentes salen beneficiados
- **Comensalismo:** relación beneficiosa para uno de los socios e indiferente para el otro (en la práctica solo se da en plazos cortos, cuando la relación se prolonga siempre acaba habiendo consecuencias para los dos componentes)
- **Parasitismo:** uno de los miembros sale beneficiado mientras el otro resulta perjudicado.

**Colonización:** Relación que establecemos con los microorganismos residentes en nuestra piel y mucosas. El sistema inmunitario los reconoce y los tolera. Implica que no se genera, por nuestra parte, una respuesta tendente a eliminarlos.

**Infección:** Relación que se establece cuando un microorganismo penetra al medio interno. El sistema inmunitario genera una respuesta para eliminarlo. Hay tres tipos de infecciones:

- **Latente:** Aquellas en que el agente infeccioso, aún estando presente, no puede transmitirse a otras personas. A veces se puede detectar serológicamente o retrospectivamente, tras reactivarse y dar lugar a una infección sintomática. Ejemplo: el virus de la varicela, tras producir la enfermedad, suele “escondarse” en las neuronas; en ellas permanece solo el ADN, que no es infeccioso, aunque puede detectarse su presencia porque hay anticuerpos contra el virus en la sangre. El virus puede reactivarse, dando lugar a un cuadro de neuralgias y lesiones cutáneas que denominamos herpes-zoster, cuyos síntomas son diferentes y pueden ser más graves que los de la varicela.
- **Durmiente:** El microorganismo no produce síntomas pero puede obtenerse del hospedador. Las personas con estas infecciones pueden transmitir el microorganismo a otras (a las que podría producirles enfermedad) y, por eso, se denominan portadores asintomáticos. Un ejemplo típico son los portadores de *Staphylococcus aureus* en su nariz; ellos no sufren problemas pero lo dispersan al respirar y pueden transmitirlo a otras personas.
- **Sintomática:** El agente causa problemas de salud. El término infección sintomática es sinónimo de enfermedad infecciosa.

**Virulencia:** Es la capacidad de un organismo patógeno de causar daño. Depende de los factores de virulencia, que son los mecanismos a través de los que se causa ese daño. Ejemplo: los estafilococos pueden causar diarrea, por lo que son virulentos; esa diarrea se provoca porque producen una toxina (factor de virulencia) que promueve el flujo de agua desde los tejidos al intestino.

**Microbiota de ocupación** (antiguamente llamada flora): Microbiota es el conjunto de los microorganismos que puebla un hábitat, con grupos de especies estables y otras variables. La microbiota de ocupación de los animales (incluyendo a las personas), incluye a los microorganismos que viven sobre la piel y en las cavidades abiertas al exterior que son, fundamentalmente, dos: el aparato digestivo y el genitourinario.

**Microorganismos autóctonos:** Son aquellos que presentan una asociación estable con una región determinada del organismo, formando parte integral de la microbiota de ocupación y desarrollando una función demostrable en el ecosistema de que se trate.

**Microorganismos alóctonos:** Son los que acceden a un hábitat ya colonizado por la microbiota autóctona y que, en general, son transeúntes. No obstante, los relacionados con la microbiota indígena suelen tener cierta capacidad de colonizar temporalmente el hábitat al que llegan.

**Microbioma:** Término utilizado para hacer referencia al conjunto de los genes de todos los organismos componentes de la microbiota. Conceptualmente, en ocasiones se puede utilizar en lugar de microbiota si se hace referencia al conjunto.

## La microbiota indígena del organismo

**Microbiota propia de la piel:** La piel es un medio expuesto por lo que debe protegerse frente a la colonización por parte de los microorganismos que viven en el medio ambiente. Por eso es tan seca y segrega ácido láctico, que es un buen antiséptico. Esto hace que sea muy difícil de colonizar, hasta el punto de que habitualmente solo se aíslan bacterias de unas pocas especies, siendo la más abundante *Staphylococcus epidermidis*. Este microorganismo no es patógeno, pero puede dar lugar a infecciones oportunistas en personas cuyo sistema inmunitario está

alterado, como los diabéticos que no se controlan, trasplantados, pacientes con leucemia o personas con SIDA.

### **Microbiota característica del aparato digestivo:**

- **Boca:** Multitud de bacterias, protozoos y levaduras. El papel mutualista de muchas de ellas es discutible; así, algunas 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 en la mucosa de 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 los posibles microorganismos que pudieran intentar establecerse en él.
- **Estómago:** Fundamentalmente lactobacilos, siendo frecuente la colonización por *Helicobacter pylori*, que en algunas personas condiciona la aparición de úlceras en el estómago y el duodeno. 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.
- **Intestino delgado:** Se divide en tres partes, citadas según nos alejamos del estómago: duodeno, yeyuno e ileón. 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 cada vez va reflejando más 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. Para dar una idea de su abundancia baste decir que aproximadamente el 50% del volumen de nuestras heces son bacterias que viven en el colon y que son arrastradas con los desechos de la digestión. Además de una enorme densidad bacteriana, 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 hasta el 90% del total, 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 del género *Bacteroides*, que es el más abundante en el hábitat intestinal, siendo las Actinobacterias más frecuentes las encuadradas dentro del género *Bifidobacterium*. Todas estas bacterias son anaerobias, lo que significa que no utilizan el oxígeno para obtener la energía que necesitan para sus procesos vitales e incluso, para la mayoría, es tóxico (anaerobias estrictas).

**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 característica determinante es que el conducto genital y el urinario coinciden en la uretra, la cual es larga porque ha de recorrer todo el pene. Esto implica dos cosas a) la orina va a lavar la uretra periódicamente y a dificultar el establecimiento de microorganismos en sus paredes, impidiendo así la colonización de estructuras más internas como la vejiga y el riñón; b) el orificio de salida de la uretra está muy separado del ano, que es la principal fuente de contaminación del aparato urinario. La consecuencia es que las infecciones urinarias son muy 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:** La uretra está separada de la vagina y situada por delante de ella; por otro lado, su longitud es muy corta. Las consecuencias son que la vagina no se va a lavar varias veces al día con el paso de la orina, lo que permitirá el establecimiento de una microbiota estable en sus paredes y, al mismo tiempo, la hace susceptible a la infección. Una de las fuentes principales de contaminación es el ano, que está muy próximo a la vulva y unido a ella por un surco que es una especie de valle protegido, húmedo, templado y rico en los nutrientes de las secreciones perineales, lo que facilita la migración de los microorganismos entéricos y la colonización de la cavidad vaginal. 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, predisponiendo para cuadros más serios como pielonefritis y otras afecciones renales.

**La microbiota vaginal y su relación con la edad:** El aparato genital femenino pasa por diversas etapas, controladas por la actividad endocrina, que van a condicionar su estructura y las condiciones imperantes en la cavidad vaginal. Esto provoca una sucesión de las microbiotas predominantes, que se irán adaptando a las condiciones concretas de cada periodo.

- **Recién nacidas:** Los fetos reciben los estímulos de las hormonas maternas a través de la placenta, por lo que, tras el nacimiento, las condiciones de su vagina son semejantes a las pre-parto de su madre. Por eso van a colonizarse, sobre todo, con lactobacilos, posiblemente adquiridos durante su paso por el canal del parto o, en caso de cesárea, por el contacto con ella, ya que la composición de la microbiota de las niñas de pocos días refleja a la de su madre.
- **Niñas premenárquicas:** Una vez pasado el estímulo de las hormonas maternas, el sistema endocrino de las niñas entra en una fase de reposo que a nivel vaginal se caracteriza por unas paredes formadas por un epitelio fino y poco húmedo (bastante semejante al de la nariz) en el que escasean los nutrientes fácilmente asimilables. Esto determina que la microbiota que encontramos sea la propia de la piel (*Staphylococcusepidermidis*) más un reflejo de la intestinal que, tras salir por el ano, va a contaminar la zona perineal en su conjunto (bacilos y cocos anaerobios estrictos o aerotolerantes). Esta microbiota es transitoria, de forma que la colonización es permanente porque hay una fuente continua de nuevos microorganismos, más que una presencia estable de clones concretos.
- **Mujeres en edad fértil:** La llegada a la pubertad viene determinada por el inicio de la producción de estrógenos y la entrada en el ciclo menstrual. Como consecuencia, el espesor del epitelio vaginal aumenta y se segrega un exudado que humedece la cavidad y vehicula glucógeno y otros muchos nutrientes a su superficie. Este cambio del hábitat hace que la vagina sea colonizable por microorganismos que hasta entonces la tenían vedada, especialmente los lactobacilos, pero también *Gardnerellavaginalis*, *Candidaalbicans* y otros, que pueden convertirse en patógenos si proliferan en exceso. No todas las especies de lactobacilos tienen la misma capacidad de colonización de la mucosa vaginal, los más frecuentes son *Lactobacillus crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* y *L. iners*. Los lactobacilos utilizan la glucosa, generada por la degradación del glucógeno del exudado, para obtener energía y dejan un desecho de ácido láctico y de agua oxigenada. La acumulación de estos compuestos provoca que las condiciones de la mucosa vaginal se hagan inhóspitas para los microorganismos intestinales, que dejan así de ser mayoritarios. Igualmente, controla la densidad de los patógenos potenciales a que hemos aludido, manteniéndolos en valores bajos, que no provocan sintomatología. El control



es tan eficaz que en el 70% de las mujeres sanas solo se aíslan lactobacilos de su vagina.

Ahora bien, la cavidad está sometida a cambios frecuentes que alteran el equilibrio a que hemos aludido. Entre ellos está la menstruación y las relaciones sexuales. Tanto la descarga menstrual como el semen tienen pH neutro o ligeramente alcalino, lo que tiene dos consecuencias: a) los lactobacilos no crecen a esos valores de pH, por lo que su densidad disminuye, un hecho que viene agravado por el arrastre que lleva a cabo el fluido menstrual y los tampones y b) las nuevas condiciones favorecen la proliferación de *G. vaginalis*, *C. albicans* y los microorganismos entéricos y, como consecuencia, la aparición esporádica de vaginosis y vaginitis. La disminución de la concentración de lactobacilos residentes puede ser causada también por los antibióticos que se utilizan para el tratamiento de las infecciones y que pueden pasar de la sangre a la cavidad vaginal, disueltos en el exudado correspondiente. Finalmente, los espermicidas y dispositivos intrauterinos también suelen ser tóxicos.

A pesar de todo ello, existe una clara adaptación entre los lactobacilos y las condiciones imperantes en cavidad vaginal, que hace que estos cambios sean, en general, asumibles y que se vuelva rápidamente a las condiciones de homeostasis responsables de la salud genital.

- **Embarazadas:** El embarazo induce una cierta inmunosupresión, caracterizada por la disminución de la concentración de la inmunoglobulina G (IgG) y los linfocitos T colaboradores ( $LT_H$ ) circulantes y el aumento de los linfocitos T supresores ( $LT_S$ ). Esto ocurre para evitar el rechazo del embrión/feto, 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, que lleva aparejada una mayor protección de las mucosas frente a la invasión por agentes patógenos y que, como no atraviesa la placenta, no induce respuesta inmunitaria contra el feto. Además se produce un incremento de los mecanismos inespecíficos de defensa, observable por una elevación de la concentración de células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) y la disminución del pH vaginal. Este último efecto protector es debido a que el grosor del epitelio aumenta y con él la secreción de nutrientes, lo que va a provocar un incremento en la concentración de lactobacilos y de la acidez que producen, sobre todo durante el tercer trimestre del embarazo. A esto habría que añadir que la ausencia de flujo menstrual evitaría la elevación periódica del pH y el barrido de la microbiota residente. La razón de estos cambios sería doble; por un lado, la protección de la mucosa vaginal frente al desarrollo de microorganismos indeseables y, por otro, eliminar posibles agentes nocivos que pudieran inducir patología en la madre (fiebres puerperales) o en el recién nacido (por ejemplo, meningitis por *Streptococcusagalactiae*), derivadas de la infección en el momento del parto.

- **Mujeres postmenopáusicas:** La interrupción del ciclo estrogénico se acompaña de una gran disminución del volumen de exudado que baña la superficie vaginal y consiguientemente, de los nutrientes aprovechables por la microbiota de ocupación. Sus efectos son notables: la densidad de microorganismos residentes disminuye desde alrededor de 10 millones a unos 10.000 por mililitro y se produce un cambio por el que la microbiota predominante pasa a estar constituida por bacterias intestinales y de la piel, como ocurría durante la infancia. Todo ello lleva aparejado la disminución de las infecciones causadas por los patógenos vaginales típicos y el incremento de la patología urinaria, causada fundamentalmente por bacterias entéricas. Sin embargo, casi el 50% de las mujeres en este estadio conserva una población apreciable de lactobacilos y ese porcentaje puede incrementarse con terapia hormonal, que mimetizará las condiciones previas de la vagina y conducirá, de nuevo, a su dominancia en dicho hábitat.

## Funciones de la microbiota de ocupación

Las principales son tres y están actuando constantemente, razón por la cual, paradójicamente, pasan desapercibidas,

- **Antagonismo microbiano:** Se refiere a la capacidad de impedir el asentamiento de microorganismos foráneos, potencialmente patógenos, sobre nuestras mucosas.
- **Suministro de nutrientes esenciales:** Se denominan así sustancias absolutamente necesarias para la vida pero que no somos capaces de fabricar a partir de otros nutrientes. Por lo tanto han de sernos suministrados con la dieta o bien obtenidos a partir de los microorganismos de nuestra microbiota, que las fabrican. Como ejemplos tenemos las vitaminas y algunos aminoácidos.
- **Desarrollo del sistema de defensa frente a las infecciones (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:** Existen tres mecanismos 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 que la tapiza y de aprovechar las condiciones ambientales de la misma. La adherencia depende de varios factores, algunos inespecíficos como la complementariedad de carga eléctrica o el grado de hidrofobicidad de las cubiertas celulares y otros específicos, en los que se produce un reconocimiento entre moléculas superficiales del microorganismo (adhesinas) y del hospedador (receptores). Entre las primeras destacan proteínas ancladas a la superficie celular y los ácidos teicoicos y lipoteicoicos que forman parte de la pared de las bacterias Gram positivas. Dentro de los segundos estarían proteínas como la fibronectina y los proteoglicanos, que forman parte de la matriz extracelular que mantiene la cohesión de los tejidos y recubre el epitelio. El aprovechamiento del ambiente incluye la utilización eficaz de los nutrientes disponibles (por ejemplo, los elementos no digeribles serán los únicos abundantes en el colon, ya que los asimilables habrán sido absorbidos en el intestino delgado) y la adaptación a las condiciones de oxidación-reducción imperantes (por ejemplo, la adaptación a la acidez necesaria para sobrevivir en la vagina). La microbiota de ocupación lleva conviviendo y evolucionando con los organismos superiores probablemente desde que aparecieron los primeros metazoos (organismos pluricelulares) y por tanto presentan un altísimo grado de adaptación a las condiciones de las cavidades orgánicas, mostrando así una ventaja capital en la competencia con otros microorganismos. Esto explica que la colonización por 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 por microorganismos que fabrican toxinas (caso del cólera y de las toxiinfecciones por *Salmonella*).

- **Producción de compuestos antimicrobianos:** Las bacterias de la microbiota generan multitud de sustancias con capacidad antibiótica; algunas son productos derivados de su metabolismo como los ácidos y el agua oxigenada, pero otras son moléculas diseñadas para inhibir el crecimiento de otras bacterias, caso de las bacteriocinas.

La inmensa mayoría de los organismos que forman nuestra microbiota son anaerobios, es decir, obtienen la energía que necesitan por fermentación de los azúcares presentes en su ambiente. Como consecuencia de ello, se generan residuos en forma de ácidos orgánicos de cadena corta, desde fórmico hasta butírico, que provocan la acidificación del medio y, con ella, la inactivación de los microorganismos no adaptados. Este mecanismo es primordial en la protección de la mucosa vaginal.

El agua oxigenada es también un residuo de las reacciones de obtención de energía y es tóxica porque provoca la oxidación de la maquinaria celular en aquellos organismos que, como la mayor parte de los anaerobios, carecen de catalasa, un enzima que la transforma en oxígeno y agua. La producción de agua oxigenada es típica de los lactobacilos vaginales, más del 70% de los que se obtienen de dicha cavidad la fabrican en grandes cantidades, existiendo una relación directa entre la colonización por estirpes que la generan y la salud vaginal.

Las bacteriocinas son proteínas que matan a las bacterias susceptibles. Las bacterias Gram negativas suelen producir bacteriocinas muy grandes, termolábiles, que afectan a bacterias relacionadas con la productora y que actúan de diversos modos, incluyendo la despolarización de la membrana, la inhibición de la síntesis de pared celular y como nucleasas. Las bacterias Gram positivas originan péptidos de tamaño moderado, termoestables, con un espectro de actuación relativamente amplio pero siempre restringido a otras bacterias Gram positivas y que en general se insertan en las membranas biológicas, alterando su permeabilidad selectiva y aboliendo la generación de energía. En ocasiones impiden asimismo la síntesis de la pared celular. Estos inhibidores son poco frecuentes en los lactobacilos vaginales, pero lo son más en los aislados del intestino, en donde la acidez no constituye un mecanismo de defensa notable salvo, posiblemente, en el espacio inmediato al que ocupa la célula productora.

- **Coagregación con los patógenos:** Algunos componentes del microbioma tienen la capacidad de pegarse a los patógenos potenciales; esta cualidad es muy evidente, por ejemplo, en los lactobacilos vaginales con respecto a *Candidaalbicans*. La trascendencia de este hecho es doble: por un lado, bloquean a las adhesinas del patógeno, que no pueden ya promover su unión a la mucosa y por otro, la vecindad de ambos microorganismos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos que produce el mutualista, al evitarse su dilución en el medio en el que interaccionan.

**Problemas achacables a la microbiota de ocupación:** En ocasiones, la microbiota puede causar perjuicios, estos son los más importantes:

- **Infecciones endógenas:** Aunque las bacterias de la microbiota de ocupación son en general inocuas cuando están sobre las mucosas, algunas pueden convertirse en patógenas si penetran al medio interno o si se hacen muy abundantes. Un ejemplo de la primera situación podría ser *Bacteroides*, que es una especie bacteriana extraordinariamente abundante en el intestino grueso, donde ejerce una labor claramente beneficiosa; ahora bien, cuando infecta la cavidad abdominal, a la que llega desde el intestino, se convierte en un

patógeno muy peligroso. Una situación de descompensación es la que conduce a la vaginitis causada por *Candida albicans*, la cual 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 por las bacterias intestinales conduce, en ocasiones, a la generación de nitrosaminas y otras sustancias que pueden transformar a las células intestinales en tumorales. Por eso es importante ir al servicio cada día: cuanto menos tiempo estén las heces en el organismo menos oportunidad hay para que se generen moléculas nocivas y para que estas interaccionen con las células de la mucosa del colon.

## Organismos probióticos

Según las normas de la Organización Mundial de la Salud sobre evaluación de los microorganismos destinados a ser usados como tales, un probiótico sería un microorganismo vivo que, cuando se administra en cantidades adecuadas, confiere un beneficio a la salud del consumidor. Queda claro pues que hablamos de un organismo externo al individuo que, en general, requiere de cantidades muy elevadas, del orden de 100 a 1000 millones de células por dosis, para ejercer un efecto notable.

**¿Quiénes son?** En principio, cualquier componente de la microbiota de ocupación podría ser candidato a convertirse en probiótico, ya que todos ellos participan potencialmente en los beneficios que otorga el conjunto. Sin embargo, en la práctica muchos probióticos proceden de fermentos utilizados tradicionalmente en la fermentación de alimentos, y 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 en cualquier circunstancia y que no incluyen estirpes patógenas dentro de la especie a la que pertenecen; por ejemplo, existe una cepa de *Escherichia coli* con probada eficacia como probiótico, pero las cepas que habitualmente colonizan el colon, si pasan a la cavidad peritoneal o a la sangre dan lugar a procesos infecciosos graves y potencialmente mortales. Además, hay cepas de *E. coli* que fabrican toxinas, las cuales pueden inducir desde diarreas hasta procesos disintéricos y cuyos genes pueden transmitirse fácilmente a estirpes inocuas.

**Propiedades deseables:** Existen varios requisitos que debe cumplir, en mayor o menor medida, un organismo destinado a ser usado como probiótico y que se enumeran a continuación:

- **Generación de sustancias antimicrobianas:** Tanto los lactobacilos como las bifidobacterias producen ácido, pero algunas estirpes lo hacen más rápidamente que otras. Igualmente, algunas sintetizan bacteriocinas, lo que puede ser conveniente en el ambiente superpoblado del intestino y otras generan agua oxigenada, que será útil en la prevención de los procesos patológicos vaginales.
- **Resistencia a las condiciones de la cavidad diana y a las de aquellas otras que debe atravesar para llegar a ella:** Es necesario que los candidatos destinados a colonizar el intestino soporten la acidez estomacal durante el tiempo que permanecerán en dicho órgano y la bilis que se segrega en el duodeno. En el caso de los probióticos vaginales es conveniente que la cepa sea resistente a la acción de los agentes espermicidas.
- **Ausencia de resistencia transmisible a antibióticos:** Es conveniente conocer el patrón de susceptibilidad/resistencia frente a antimicrobianos de la cepa por dos razones a) para poder descartar que si es resistente a un determinado antibiótico, ello sea debido a que contiene un gen fácilmente transmisible a otras células de su entorno y b) para poder simultanear el tratamiento en los casos de patologías en los que la cepa probiótica sea resistente al antibiótico de elección.
- **Capacidad tecnológica:** Dado que un microorganismo probiótico ha de ser administrado en gran cantidad y que es necesario repetir las dosis frecuentemente para lograr el beneficio que se persigue, es importante que sea fácilmente cultivable y que no pierda viabilidad durante el almacenamiento. En este sentido es bueno que sea aerotolerante, lo que evitaría la necesidad de propagarlo en anaerobiosis y resistente a las condiciones del alimento en el que se suministra (la mayor parte de las veces una leche fermentada) y/o a la liofilización, que es como se conservan habitualmente, si se incluyen en una cápsula para vía oral o en un óvulo vaginal.
- **Actividad *in vivo*:** Que una estirpe bacteriana presente las propiedades enumeradas anteriormente es una condición necesaria pero no suficiente para su uso como probiótica. La piedra de toque es el ensayo clínico que certifique que las expectativas derivadas de sus buenas propiedades *in vitro*, se cumplen tras su administración a voluntarios sanos y/o a pacientes que sufren el cuadro que se pretende controlar.

**Beneficios asociados a la administración de organismos probióticos:** Los individuos sanos presentan un ecosistema maduro en sus cavidades, en el que todas las funciones necesarias están cubiertas por algún componente de la microbiota de ocupación; por ello, los organismos foráneos tienen gran dificultad para instalarse y son habitualmente arrastrados hacia el exterior por los fluidos que discurren por la luz del conducto de que se trate; en realidad, esta es una buena prueba de los beneficios inherentes al microbioma. Por eso, los efectos beneficiosos observables tras la administración de un organismo probiótico son transitorios y, muchas veces, difíciles de demostrar. Si una persona está sana, únicamente se notará que tendrá menos tendencia a enfermar, pero esto solo se aprecia retrospectivamente y, a menudo, el efecto es marginal (las personas sanas tienden a seguir estándolo) por lo que es difícil obtener diferencias estadísticamente significativas entre los datos obtenidos de cohortes tratadas con el probiótico y con placebo.

Ahora bien, en los casos en que se intenta revertir un efecto patológico los resultados suelen ser más fáciles de apreciar, especialmente si se intenta solucionar un problema originado y experimentado en la propia cavidad a la que se dirige el organismo probiótico. Aquellos en los que hay una mayor evidencia del efecto beneficioso se dividen en tres categorías:

- **Reversión de sintomatologías de mala digestión.** El ejemplo típico es la resolución de la intolerancia a la lactosa producido por lactobacilos que 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

**¿Qué son?** 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.

**Composición:** Estructuralmente son oligo o polisacáridos, principalmente formados por la polimerización de fructosa (FOS e inulina respectivamente) pero también se utilizan polímeros de galactosa (GOS) y de manosa (MOS) y compuestos mixtos como la lactulosa (un disacárido de galactosa y fructosa) y el lactitol (galactosa y un polialcohol derivado de la glucosa). Cuando se añaden a alimentos se suelen combinar oligo y polisacáridos (prebióticos de amplio espectro).

**¿Qué efectos producen?** Aunque en la definición no se alude a ningún grupo microbiano concreto, parece claro que la intención es favorecer el desarrollo de las bifidobacterias, muchas de las cuales presentan en sus genomas los determinantes necesarios para degradar diversos glúcidos complejos, aunque muchos Firmicutes y, especialmente, *Bacteroides*, presentan también genes semejantes. Por tanto, es probable que toda la microbiota colónica se beneficie del aporte, recuérdese que al intestino grueso únicamente llegan los desechos de nuestra propia digestión, lo que hace que ese fluido sea pobre en nutrientes. El efecto inmediato de la llegada de estos compuestos sería la proliferación de la microbiota indígena, lo que potenciaría su antagonismo frente a microorganismos foráneos y contribuiría a recolonizar la mucosa, por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos. Debe tenerse en cuenta, además, que los prebióticos serán fermentados (la microbiota del colon es fundamentalmente anaerobia y no hay prácticamente oxígeno en el intestino) lo que generará ácidos grasos de cadena corta, H<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. Los ácidos grasos inhibirán, presumiblemente, el crecimiento de las bacterias vecinas con potencial patogénico, serán utilizados como nutrientes por los enterocitos y neutralizarán los grupos amonio generados por desaminación de diversos nutrientes, entre ellos los aminoácidos. Este efecto es crucial



para evitar la encefalopatía que acompaña a las afecciones hepáticas como la cirrosis, la hepatitis y los primeros estadios de la recuperación post-trasplante (el hígado regula el pH sanguíneo, por lo que cuando no funciona adecuadamente, hay tendencia a la alcalinización debida al aporte de grupos amonio desde el intestino, lo que provocará sufrimiento neuronal y un cuadro neuropsiquiátrico grave, razón por la que la lactulosa y el lactitol se utilizan en el tratamiento de este cuadro). Por otro lado, tanto los oligosacáridos como los ácidos orgánicos generados por su catabolismo incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua e incrementando el peristaltismo, lo cual aumentará la frecuencia de las deposiciones y es la causa de que los oligosacáridos no asimilables se utilicen como laxantes. Este efecto se ve potenciado por el aumento de volumen de las heces provocado por los gases generados durante la fermentación y enumerados anteriormente, aunque también inducen flatulencia, retortijones y borborismos (“ruido de las tripas”).

## SIMBIÓTICOS

**¿Qué son?** Se denomina así a la mezcla de uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos.

**¿Para qué sirven?** El objetivo de los simbióticos 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.

**¿Problemas de nomenclatura?** Sinergia en inglés se escribe “synergy”, de modo que el nombre que se dio a estas asociaciones de pro y prebióticos fue syn-biotics, posteriormente simplificado a synbiotics, para hacer patente su propiedad característica. La traducción al castellano sería sinbióticos, pero el respeto por las normas ortográficas de nuestro idioma, lo ha hecho evolucionar a simbióticos.

Podría pensarse que este término ya tiene otro significado, por su raíz semejante a la de simbiosis. Sin embargo, no es así, ya que dos organismos que mantienen una relación estable son simbiosis, no simbióticos y la asociación que se establece entre ellos es una relación simbiótica, en femenino.