

MICROBIOTA INTESTINAL: ¿UNA MODA O UNA REALIDAD?

La microbiota intestinal es un sistema complejo, diverso y dinámico formado por bacterias, hongos, virus, bacteriófagos y algunas familias de levaduras que se albergan en el intestino humano, siendo más numerosas en segmentos distales del mismo. Se calcula que hay más de 100 billones de microorganismos formando cientos de especies y en conjunto son 10 veces más numerosas que células hay en nuestro organismo.

El microbioma humano es el conjunto de genomas de los microorganismos que se encuentran en el cuerpo humano. Fue secuenciado en el año 2011, siendo considerado uno de los descubrimientos más importantes de dicho año. En la secuenciación metagenómica, se observa que hay 3 enterotipos distintos: Enterotipo A, B, C en los que predominan *Bacterioides*, *Prevotella* y *Ruminococcus* respectivamente. Así mismo, se han objetivado diferencias interindividuales, predominando un enterotipo distinto entre cada individuo, observándose en un mismo individuo especies nativas que perduran en el tiempo y especies transitorias que colonizan el colon durante breves periodos de tiempo.

Hay diferentes factores que pueden afectar a la composición de la microbiota, como son la colonización materna, el tipo de parto, el tipo de lactancia, la dieta, el país de residencia o el empleo de antibióticos. Contrariamente a la idea previa generalizada de que los recién nacidos poseen un colon estéril, cada vez hay más evidencia de que el contacto con microorganismos comienza en el útero. Diferentes estudios han mostrado que hay bacterias a nivel del cordón umbilical, líquido amniótico, meconio y membranas amnióticas, lo que influye en una colonización inicial del feto. Posteriormente, dependiendo del tipo de parto la composición de la microbiota que va a adquirir el recién nacido será diferente. En el caso de parto vaginal, el recién nacido adquirirá microorganismos de la microbiota habitual del intestino materno (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*,...), así como de la microbiota vaginal materna (*Lactobacillus spp*, *Staphylococcus spp*,...). Sin embargo, en caso de parto por cesárea, la colonización se hará a partir de microorganismos de la piel materna (*Staphylococcus spp*, *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium spp*,...). Se ha objetivado que esta diferencia en la microbiota de niños nacidos de parto vaginal con respecto a cesáreas, persiste hasta 7 años, pudiendo influir en el desarrollo de ciertas enfermedades.

La alimentación del recién nacido durante los primeros meses de vida influye de forma importante en el desarrollo de la microbiota intestinal. La lactancia materna confiere un papel fundamental frente a la defensa de infecciones, al ser rica en bacterias vivas (principalmente Bifidobacterias y *Lactobacillus*), además de oligosacáridos (substrato de dichas bacterias). La fórmula artificial está ligada a la colonización de *Bacterioides* y *Clostridium coccoides* y suele presentar menos oligosacáridos por lo que en general se asocia a menor protección frente a infecciones.

Entre las funciones de la microbiota intestinal, cabe destacar su función nutritiva ya que recupera energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, interviene en la producción de vitaminas y favorece la absorción de iones y

agua. Por otro lado, una de las funciones más importantes de la microbiota es la regulación del sistema inmune, pudiendo de esta forma modular la respuesta a infecciones, desarrollo de alergias, enfermedades autoinmunes y tumores. Aunque hay evidencia del papel de la microbiota en muchos de estos aspectos, la gran mayoría de la investigación aún se encuentra a nivel básico.

Los cambios en nuestro estilo de vida han provocado un cambio progresivo en la composición de la microbiota. De esta forma, la ausencia de exposición temprana a microorganismos motivada por aumento de las condiciones de higiene, familias con pocos miembros o aumento del consumo excesivo de antibióticos entre otros factores, provoca una falta de estimulación de células Th1. Como consecuencia, se sobre-estimulan las células Th2, que a través del aumento de producción de interleuquinas, IgE y eosinófilos aumentan la incidencia de enfermedades atópicas. Es decir, parece que cuanto menor es la biodiversidad en la microbiota en épocas iniciales de la vida, más riesgo hay de desarrollar asma y alergias.

La clave es que la relación de la microbiota con el sistema inmune sea la adecuada para que haya una simbiosis que de lugar a la tolerancia inmune y homeostasis intestinal. De lo contrario, nos encontraremos en una situación de disbiosis que puede dar lugar a disregulación del sistema inmune y aumento de enfermedades infecciosas entre otras.

Cada vez hay más estudios que muestran que existe una alteración de la microbiota en determinadas enfermedades, como son el síndrome de intestino irritable, cólicos del lactante, dermatitis atópica, diabetes mellitus, enfermedad celiaca, obesidad,...De esta forma, los estudios de investigación se centran en si la manipulación de esta microbiota puede dar lugar a un equilibrio y alterar el curso de la enfermedad.

Una vez conocido qué es y para qué sirve la microbiota, nos preguntamos como la podemos manipular de forma externa. Entre el arsenal terapéutico nos encontramos:

- **Probióticos:** microorganismos que cuando se administran de forma exógena en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud. Al tratarse de microorganismo vivos, están contraindicados en pacientes inmunodeprimidos o pacientes con enfermedades graves en situación crítica.
- **Prebióticos:** sustancias no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped por estimulación de crecimiento de bacterias beneficiosas. Son polisacáridos y algunos oligosacáridos, como galactooligosacáridos o fructooligosacáridos (GOS Y FOS), que en muchas ocasiones se añaden a fórmulas infantiles.
- **Simbióticos:** formulaciones con prebióticos y probióticos.
- **Antibióticos:** tienen un efecto negativo sobre la microbiota. Así por ejemplo, la presencia de antibióticos disminuye la colonización por bacteroides aumentando de forma indirecta la colonización por *Clostridium difficile*.

Dado el papel que juega la microbiota en el desarrollo de ciertas enfermedades, los estudios de la influencia de la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos en distintas enfermedades han

aumentado de forma exponencial en los últimos años. A continuación se muestra la evidencia en distintas patologías:

- **GASTROENTERITIS AGUDA (GEA):** El tratamiento principal es la rehidratación (principalmente oral). No obstante, se ha visto que de forma generalizada la suplementación con probióticos reduce la duración de la enfermedad en un día, encontrándose más evidencia en gastroenteritis de origen viral. Se encuentra alta evidencia (baja evidencia según revisiones sistemáticas) con fuerte recomendación con el empleo de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii*, mientras que con el empleo de *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus acidophilus* LB, tanto la evidencia como la recomendación son bajas. Por otro lado, está desaconsejado el empleo de *Enterococcus faecium* debido a que puede contener genes de resistencia a vancomicina. Con respecto a la suplementación con probióticos para la *prevención* de la gastroenteritis aguda, hay estudios prometedores con *Lactobacillus rhamnosus* GG, aunque la evidencia aún no es sólida.
- **GASTROENTERITIS AGUDA POR ANTIBIÓTICOS:** No hay evidencia de que la suplementación con probióticos mejore la enfermedad una vez haya comenzado la diarrea. Sin embargo, sí que hay evidencia en *prevención*. La evidencia es alta (moderada según revisiones sistemáticas) asociado a fuerte recomendación en el caso de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii*. En el caso de *prevención* de GEA por *C. difficile*, se recomienda el uso *S. boulardii*. No hay evidencia de que el yogurt, kéfir u otros alimentos prevengan el desarrollo de GEA
- **CÓLICO DEL LACTANTE:** Cada vez hay más estudios que muestran que la microbiota en individuos con cólico del lactante (pocos lactobacilos y bifidobacterias y muchas bacterias gramnegativas) es distinta a la de controles sanos, incluso previamente al inicio de los síntomas. Además, a los 3-4 meses de vida (momento en que en general cede la clínica de forma progresiva), la microbiota en casos y controles no muestra diferencias significativas. Esta disbiosis puede afectar a la función motora intestinal y producir gas abundante que produce dolor abdominal. Por lo tanto, es razonable pensar que la manipulación de la microbiota intestinal puede jugar un papel preventivo o terapéutico. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 produce una disminución significativa de los cólicos, principalmente en niños que toman lactancia materna. Por otro lado, la mezcla de fructooligosacáridos y probióticos (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*) produce una disminución significativa del llanto. No obstante, la mayoría de los estudios son prometedores y aunque no hay una fuerte recomendación con respecto a su uso, la ausencia de efectos secundarios significativos hace que no se desaconsejen en la mayoría de las ocasiones. Con respecto a la *prevención* del cólico del lactante, no hay evidencia de que la suplementación con probióticos prevenga la aparición de la patología.
- **SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE:** La alteración de la composición de la microbiota puede alterar la sensibilidad, motilidad y permeabilidad intestinal, dando lugar a trastornos digestivos funcionales,

como es el caso del intestino irritable. Se ha objetivado una eficacia pobre con la suplementación con *L rhamnosus GG*, *L reuteri DSM 17938* y *VSL#3*, aunque se desconoce el tipo exacto de paciente que se puede beneficiar, la dosis y duración óptimas de tratamiento.

- **ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE:** Hay una evidencia sólida tanto de eficacia como de seguridad con el empleo de probióticos para prevenir la enterocolitis necrotizante en recién nacido pretérmino entre 1000 y 1500 g. Sin embargo, muchos autores recomiendan más estudios con el fin de que se incorpore de forma definitiva a la práctica clínica habitual.
- **ALERGIA:** No hay evidencia sólida de suplementación con probióticos para el tratamiento y prevención de alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma. Sí que hay estudios que muestran que el uso secuencial ya desde el embarazo de probióticos, puede disminuir la dermatitis atópica en individuos de riesgo, aunque no hay una fuerte recomendación sobre su empleo.
- **SUPLEMENTACIÓN DE FÓRMULAS LÁCTEAS:** Con respecto a los probióticos, el beneficio es modesto (principalmente con *L rhamnosus GG*), observándose un cambio en el número y consistencia heces (más blandas). Por otro lado la suplementación con prebióticos, aumenta el número de bifidobacterias y disminuye la consistencia heces, pero no hay una recomendación general sobre su uso.
- **OTRAS:** Hay estudios prometedores en diabetes mellitus tipo I (la suplementación en individuos de riesgo de forma precoz puede disminuir incidencia de la enfermedad), pouchitis (*VSL#3*, *E coli Nissle*, *LGG*), colitis ulcerosa (*VSL#3*) y en infección por *Helicobacter pylori* (mejora la erradicación y los efectos secundarios del tratamiento). No hay recomendación general de uso de probióticos en el estreñimiento, enfermedad celiaca o esteatosis hepática.

Como conclusión, podemos afirmar que cada vez hay más evidencia de que la microbiota juega un papel predominante en el desarrollo de salud y enfermedad, principalmente a través de la regulación de nuestro sistema inmune. Sin embargo, la información de la que disponemos es limitada. No todos los probióticos son iguales y los efectos beneficiosos son cepa-dependientes, no pudiéndose extrapolar los beneficios de una cepa a otras. En resumen, no todo vale para todo, pero aunque haya poca aplicación práctica, podemos tener la capacidad de ampliar nuestro arsenal terapéutico en situaciones en las que haya una buena evidencia o recomendación.

Pablo Oliver Goicolea
Servicio de Pediatría
OSI Bajo Deba (Hospital de Mendara), Gipuzkoa
pablo.olivergoicolea@osakidetza.eus

BIBLIOGRAFÍA

- Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Norris JM, Virtanen SM; TEDDY Study Group. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr.* 2016 Jan;170(1).
- Panisello J: probióticos y prebióticos en edad pediátrica: de la evidencia a la práctica clínica. *Form act Pediatr Aten Prim.* 2014; 7 (4): 196-207.
- World Gastroenterology organization. Global guidelines. Probiotics and prebiotics. 2011. P1-28.
- Goulet O. Potencial role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015; 73 (Suppl 1): 32-40.
- Szajewska H, Berni Canani: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *JPGN.* 2016; 62 (3): 495-506.
- Guarino A, Canani R: Probiotics in Childhood Diseases: from basic science to guidelines in 20 years of research and development. *JPGN.* 2016, 63 (S1): 1-5.
- Di Costanzo M, Amoroso A: Gut microbiota as a target for food allergy. *JPGN.* 2016; 63 (S1): 11-13
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I et al: Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN working group for probiotics and prebiotics. *JPGN.* 2014; 58 (4): 531-539.
- Carabotti M, Scirocco A et al: The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28: 203-9.
- Guandalini S, Magazzu G et al: VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *JPGN.* 2010; 51: 24-30.
- Vandenplas Y, De Greef E: Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep.* 2013; 15: 251-262.