

Microbiota intestinal y salud infantil

Intestinal microbiota and child health

Carlos Castañeda Guillot

Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato, Ecuador. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la microbiota intestinal participa en eventos de homeostasis e inmunidad intestinal de trascendencia para la salud humana. Sus interacciones con el ecosistema intestinal, participación en distintas enfermedades, y el valor de los probióticos y prebióticos son revisados.

Objetivo: evaluar los conocimientos de la literatura médica en las últimas décadas sobre los principales aspectos de la microbiota intestinal, su relación con la inmunidad, y beneficios de probióticos y prebióticos como terapia en distintas afecciones intestinales y extraintestinales.

Métodos: se realiza búsqueda en bases de datos de *PubMed*, *Scielo*, *Redalycs*, *Latindex* de publicaciones acerca de microbiota intestinal, revisiones sistemáticas de probióticos y libros afines.

Desarrollo: se revisan las características de los procesos de colonización, desarrollo, funciones y composición de la microbiota intestinal, su inmunidad y relación con el hígado. Se actualizan los principios de la terapia con probióticos y prebióticos, y sus distintas indicaciones en enfermedades digestivas.

Conclusiones finales: se evidencia el papel del microbioma intestinal y su relación con el ecosistema intestinal, los mecanismos participantes y el consiguiente desarrollo de su inmunidad, resaltando el rol de la lactancia materna para un adecuado proceso de implantación de la microbiota. Se analiza el uso de probióticos y prebióticos, y su eficacia en distintas enfermedades digestivas.

Palabras clave: microbiota intestinal; inmunidad intestinal; probióticos y prebióticos.

ABSTRACT

Introduction: the intestinal microbiota is involved in homeostasis and intestinal immunity events which are crucial to human health. An overview is provided of its interactions with the intestinal ecosystem, its participation in various conditions, and the value of probiotics and prebiotics.

Objective: evaluate the information contained in the medical literature published in the past decades about the main features of the intestinal microbiota, its relationship to immunity, and the beneficial therapeutic action of probiotics and prebiotics in various intestinal and extra-intestinal disorders.

Methods: a search was conducted in the databases PubMed, SciELO, Redalyc and Latindex for publications about the intestinal microbiota, systematic reviews about probiotics, and related books.

Results: examination was carried out of the characteristics of colonization processes, development, functions and composition of the intestinal microbiota, as well as its immunity and relationship to the liver. Updating was also performed about the principles underlying the therapy with probiotics and prebiotics, and their various indications for digestive diseases.

Final conclusions: a description is provided of the role of the intestinal microbiota and its relationship to the intestinal ecosystem, the mechanisms involved and the consequent development of its immunity, pointing out the role of breastfeeding for an adequate process of implantation of the microbiota. An analysis is made of the use of probiotics and prebiotics, and their efficacy for various digestive diseases.

Key words: intestinal microbiota; intestinal immunity; probiotics and prebiotics.

INTRODUCCIÓN

El intestino humano es considerado un órgano complejo por sus funciones, en el que se destaca el número de géneros bacterianos y especies que existen en su interior. Se ha postulado que el "tracto intestinal tiene la más abundante y diversa población de bacterias del cuerpo humano," formando un reservorio con una superficie interna de 200 m² aproximadamente, 100 veces la superficie del área de la piel. El microbioma gastrointestinal humano representa un agregado genómico colectivo que reside dentro del intestino.¹ En este contexto surgió el concepto de ecosistema intestinal, al considerar la trascendencia de la actividad de regulación cualitativa de la microbiota intestinal, y las interacciones a que está sometida por los microorganismos que conviven en ella, los sustratos digestivos, el epitelio de la mucosa intestinal y el sistema inmunológico.²⁻⁴

El desequilibrio de la microbiota intestinal, como parte de su ecosistema, determina un estado de disbiosis y desregulación inmunológica, el cual contribuye, de manera decisiva, en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales y sistémicas. Entre las locales se incluyen, junto al desequilibrio producido por los procesos infecciosos agudos productores de enfermedad diarreica, otras afecciones crónicas como las enfermedades inflamatorias intestinales, el síndrome de colon irritable, la alergia intestinal, y hasta el cáncer colorectal por efectos citotóxicos. Entre las sistémicas hay evidencia sobre afecciones relacionadas con la obesidad, como la diabetes, la hiperlipidemia, la enfermedad hepática grasa no alcohólica y la aterosclerosis.⁵⁻⁷

El objetivo de este artículo es evaluar los conocimientos alcanzados en las últimas décadas relacionados con la microbiota intestinal y la inmunología intestinal, los probióticos y prebióticos en el contexto de los eventos que acontecen en su ecosistema,¹⁻³ y su repercusión en la salud.^{8,9}

MÉTODOS

Se realiza búsqueda en bases de datos de *PubMed*, *Scielo*, *Redalycs*, *Latindex* de publicaciones acerca de microbiota intestinal, en el período comprendido entre enero de 2001 a enero 2017, revisiones sistemáticas de probióticos y libros afines, en español e inglés.

DESARROLLO

Microbiota intestinal. Aspectos generales

La microbiota intestinal contiene una comunidad microbiana abundante y diversa con un significativo impacto en la homeostasis y la inmunidad intestinal, y en distintos estados patológicos. Los microorganismos que habitan de manera constante en el intestino forman la microbiota comensal, que participan en el proceso de digestión y absorción de nutrientes que son ingeridos, incluidos vitaminas, fibras y azúcares. Contiene distintas poblaciones bacterianas: población comensal, autóctona o dominante de bacterias anaerobias estrictas (representa de 90 a 99 %); población autóctona subdominante, compuesta por bacterias anaerobias facultativas; y población pasajera, de tránsito en el ecosistema intestinal. La mitad de la población de los miembros dominantes no ha sido cultivada.¹⁰

Hay cuatro hábitats para la microbiota intestinal, representados por la superficie de las células epiteliales, las criptas del ileon, ciego y colon, la capa de moco que lo recubre y la luz del intestino. Por adhesión específica mediada por organelos especiales como las fimbrias, se unen a la superficie epitelial los microorganismos indígenas o patógenos. La capa de moco protege al huésped contra la colonización y concentración de las bacterias contenidas en la luz del intestino en relación con el tránsito intestinal.¹¹

La concentración de los elementos constituyentes de la microbiota aumenta en sentido bucal-anal. La densidad microbiana es en general baja en el intestino delgado y abundante en la luz del colon, lo que determina mayor número de su localización sin adhesión molecular.

Fases del desarrollo de la microbiota intestinal

El proceso de colonización intestinal en el humano atraviesa una serie de etapas. Se han establecido cuatro fases a partir del nacimiento, basado en el transcurso del tiempo para alcanzar el necesario y adecuado equilibrio para su constitución, las cuales con sus características se muestran en el cuadro 1.¹²⁻¹⁵

Cuadro 1. Fases del desarrollo de la microbiota intestinal

Fases	Instalación	Características
Período neonatal	Dos primeras semanas de vida	De inicio, <i>E. coli</i> / <i>Streptococcus</i> Influida por tipo de alimentación - Lactancia materna: bifidobacterias - Lactancia artificial: enterobacterias
Período previo a introducción de sólidos	Final segunda semana de vida Hasta inicio de la ablactación	Si lactancia materna, colonización con bifidobacterias hasta un 90 %, con producción de heces ácidas
Introducción de alimentos sólidos	Etapas de introducción de dieta con suplementos sólidos	Microbiota similar a niños alimentados con lactancia artificial Aparecen <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Clostridium</i> en gran cantidad
Aparición de microbiota tipo adulto	Etapas completas de la ablactación (alrededor 2-3 años)	Se constituye complejo ecosistema intestinal con microbiota de gran diversidad

Tomado de: Castañeda C. Colonización intestinal. Capítulo 3. Ecosistema Intestinal. 2da. ed. Quito: Editorial Mendieta; 2014. p. 35-51.

Factores participantes de la colonización intestinal

El desarrollo de la microbiota intestinal depende de diferentes factores, como modo de parto, edad gestacional, alimentación, condiciones de salud y estilos de vida.^{2,3,8,9}

Parto: durante este se transmiten las bacterias vaginales y fecales maternas que se implantan desde el nacimiento en el intestino del recién nacido. La colonización de la microbiota intestinal del nacido por cesárea es de aparición tardía, de poca proporción y escasa diversidad, *versus* al nacido por parto.

Edad gestacional: la implantación de la microbiota varía entre el nacido a término y el prematuro. El tiempo gestacional del niño pretérmino determina distinta microbiota, con reducida diversidad y niveles altos de bacterias potencialmente patógenas, con bajo número de *Bifidobacterium* y *Bacteriodes*, en relación con el nacido con peso normal, cuya colonización se establece alrededor de los 10 días de nacido.

Alimentación: la lactancia materna es el principal factor de inicio de colonización de la microbiota, favorece implantación del género *Bifidobacterium* (85 %), con retardada implantación de enterobacterias, mientras no exista predominio en la alimentación artificial, pues, con esta, hay distintas variaciones en la composición de la microbiota, sin superioridad entre sus elementos.

Condiciones ambientales y estilo de vida: se ha reportado diferencias en la población bacteriana infantil entre distintos países del norte y sur europeo, y entre africanos e italianos.

Microbiota intestinal y sus funciones

Se han identificado tres funciones principales: metabólica, trófica y de protección^{10,16} (cuadro 2).

Cuadro 2. Funciones de la microbiota intestinal

Metabolismo y nutrición Fermentación de residuos no digeribles de la dieta y el moco endógeno <ul style="list-style-type: none">• Energía, como ácidos grasos de cadena corta• Producción de vitamina K y ácido fólico• Absorción de iones
Trófica <ul style="list-style-type: none">• Control de la proliferación celular epitelial y su diferenciación• Desarrollo de la homeostasis del sistema inmune
Protección <ul style="list-style-type: none">• Efecto de barrera, protección contra antígenos y patógenos

Tomado de: Castañeda C. Microbiota intestinal. Capítulo 2. Ecosistema Intestinal. 2da. ed. Quito: Editorial Mendieta; 2014. p. 21-34.

Función metabólica

La mayor función es el proceso de fermentación de los sustratos no digeribles de la alimentación y el moco endógeno. La característica de diversidad génica de las comunidades microbianas que conforman la microbiota, determina un variado número de enzimas y vías bioquímicas, que varían según las propias condiciones del huésped. En el ámbito de esta actividad metabólica, se establece energía metabólica y productos nutritivos para el crecimiento de los microorganismos bacterianos y su diferenciación. El proceso de fermentación de los carbohidratos representa la mayor fuente de energía, con la consiguiente proliferación bacteriana y producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que pueden ser absorbidos por el huésped, y se establece la recuperación de energía de la dieta que favorece la absorción de iones (calcio, hierro y magnesio) a nivel del colon. Ocurren otras funciones metabólicas, como la producción de vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico), y la síntesis de aminoácidos a partir de amoníaco o urea. El metabolismo anaerobio de las proteínas y péptidos (proceso de putrefacción) por parte de la microbiota, también participa en la producción de AGCC, aunque se generan variadas sustancias potencialmente tóxicas. El proceso de fermentación en el ciego y colon proximal es intenso, relacionado con la producción de AGCC, pH ácido y marcada proliferación bacteriana, mientras en colon distal el pH se convierte en neutro, y los procesos de putrefacción son más importantes, sin variación de la población bacteriana.^{10,17}

La microbiota intestinal participa por mecanismos propios en el desarrollo y funciones fisiológicas del sistema inmune de la mucosa del intestino, permite establecer respuestas inmunes con la microbiota comensal y contra los gérmenes patógenos. La actuación inmunosensorial de la inmunidad intestinal permite una respuesta bidireccional diferencial, entre la población de microorganismos residentes o autóctonos, y la aparición de gérmenes ajenos, que pueden potencialmente presentar una actividad agresiva. Este mecanismo de respuesta puede estar alterado en sujetos genéticamente susceptibles, en los cuales se pueden desarrollar diferentes afecciones intestinales o extraintestinales.³

Función trófica

El principal papel de los AGCC en la fisiología del colon es su actividad trófica sobre la mucosa intestinal. Los AGCC (butírico, propiónico y acético), estimulan las células epiteliales y su diferenciación en el intestino delgado y grueso. La participación de los AGCC en la prevención de determinados estados patológicos en el humano resulta de interés, como son, la colitis ulcerosa y la carcinogénesis del colon, aunque aún faltan evidencias para concluir sobre ese posible efecto. El ácido butírico estimula la reversión de células neoplásicas, a fenotipos no neoplásicos; además, las bacterias participan, de manera esencial, en el desarrollo del sistema inmunológico.^{10,16}

Función de protección

La microbiota comensal, residente o autóctona, determina una resistencia crucial a la colonización por los microorganismos exógenos, que resulta relevante en la prevención de la invasión de la mucosa del intestino por los gérmenes patógenos. El equilibrio entre las especies bacterianas proporciona estabilidad en la población microbiana bajo condiciones normales. La resistencia a la colonización se aplica a las bacterias oportunistas presentes, aun cuando su crecimiento sea restringido.¹⁴⁻¹⁶

El uso de antibióticos puede romper el balance ecológico, y de un estado previo de eubiosis puede provocar disbiosis, con la presencia de sobrecrecimiento de especies de especial patogenicidad, como acontece con el toxigénico *Clostridium difficile*, que puede cursar desde diarrea leve hasta colitis pseudomembranosa.

El efecto de barrera resulta una función trascendente, al producir antagonismo bacteriano o resistencia a la colonización, expresión de la capacidad de protección ejercida por las especies comensales dominantes de la microbiota intestinal, de oponerse a la implantación y multiplicación de bacterias exógenas, al constituir nichos ecológicos que imposibilitan la implantación de bacterias extrañas, o la penetración de antígenos potencialmente dañinos. Las bacterias comensales de la microbiota compiten por los sitios de adhesión en el borde en cepillo de las células epiteliales de la mucosa del intestino, cuya adherencia puede prevenir la acción de adhesión, y consiguiente penetración de los gérmenes patógenos enteroinvasivos al interior de las células epiteliales.¹⁰

La resistencia a la colonización se efectúa por mecanismos de competición y por modificaciones de la microbiota, productos del metabolismo bacteriano, como las bacteriolinas, efectos sobre el pH y producción de ácidos orgánicos entre los más importantes^{17,18} (cuadro 3).

Cuadro 3. Mecanismos del efecto de barrera microbiana

Competencia por sitios de adherencia Competencia con nutrientes (nichos ecológicos) Inhibición del crecimiento de otras bacterias (producción de bacteriolinas)
--

Tomado de: Castañeda C. Barreras microbianas e intestinal. Capítulo 4. Ecosistema Intestinal. 2da. ed. Quito: Editorial Mendieta; 2014. p. 53-68.

Caracterización de la microbiota intestinal

El conocimiento de la microbiota intestinal, en especial las características del número de géneros o especies bacterianas que habitan en su interior, representa un elemento básico en el ámbito de los resultados de la investigación, con nuevas técnicas moleculares desarrolladas en los últimos 20 años para investigar las comunidades que constituyen el microbioma intestinal humano¹⁹⁻²¹ (cuadro 4).

Cuadro 4. Métodos moleculares usados en el estudio de la microbiota intestinal

Metagenómica: obtención de secuencias del genoma de los diferentes microorganismos de la comunidad, mediante extracción y análisis de su ADN de manera global. Esta técnica de bajo costo permite acceder al genoma y secuenciarlo, sin necesidad de realizar cultivo bacteriano
--

Proteómica: representa la parte del genoma expresada a nivel de la proteína para su identificación (estructural) y actividad biológica (funcional) de la muestra biológica. Es el estudio a gran escala de las proteínas
--

Transcriptómica: permite cuantificar el nivel de expresión de genes, empleando técnicas que permiten analizar miles de moléculas de ARNm al mismo tiempo de forma global
--

Los avances alcanzados en la secuenciación de rRNA 16S, la metagenómica, proteómica y transcriptómica, han permitido profundizar acerca de la composición y funciones de las comunidades microbianas de la microbiota intestinal, aportando criterios relacionados con terapia modular mediante probióticos y prebióticos.^{20,21}

Estas nuevas técnicas moleculares para precisar los elementos constituyentes de la microbiota intestinal han sido decisivas para su conocimiento, porque representan un nuevo aporte para conocer acerca de la constitución de la ecología intestinal.

Composición de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal está constituida por cuatro phylas o divisiones bacterianas: *Firmicutes* (grampositivos), *Bacteroidetes* (gramnegativos), *Actinobacterias* (grampositivos) y *Proteobacterias* (gramnegativos).²² Los hongos y *Archaea* pueden ser también residentes, pero su población se corresponde al 1 % del total.^{19,23} La mayoría de la microbiota corresponde a *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que representan entre el 90 y el 99 % en humanos y ratones.²⁴ Se había considerado que la microbiota intestinal estaba constituida entre 500 y 1 000 especies de microorganismos;²⁵ sin embargo, estudio reciente a gran escala, ha estimado que el número de especies bacterianas individuales en el tubo digestivo varía entre 15 000 a más de 35 000, según el método de clasificación.^{26,27}

Inmunidad intestinal y su microbiota

Las relaciones de la inmunidad intestinal con su microbiota tienen como principio mantener la homeostasis energética del intestino, a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta, por fermentación de fibra soluble de la dieta y alimentos con efecto prebiótico.

Distintos mecanismos inmunoreguladores participan en su estabilidad mediante la respuesta inmunitaria con la supresión de antígenos extraños, que pueden variar desde antígenos alimentarios, componentes de la microbiota indígena o comensal, y antígenos asociados con gérmenes patógenos, todo lo cual está íntimamente relacionado con los mecanismos de tolerancia de los propios antígenos presentes en la dieta y el microbioma.^{16,28} Las alteraciones en las comunidades de la microbiota intestinal pueden causar disregulación y provocar enfermedades autoinmunes.²⁹

Los mecanismos inmunológicos del ecosistema intestinal, al establecer una relación simbiótica con los microorganismos de la microbiota intestinal, fomentan una estrecha relación con su metabolismo, con especial referencia a los alimentos, medicamentos, y en las acciones de prevención de los gérmenes patógenos, a los cuales reconoce y elimina por intermedio de mecanismos defensivos de la microbiota intestinal.^{30,31}

La microbiota intestinal regula los mecanismos innatos y adaptativos de homeostasis inmune.¹ Estos mecanismos de acción bidireccional están relacionados con las células epiteliales e inmunes, que actúan como barrera epitelial, y en la tolerancia a los microorganismos presentes en el intestino, representados por la multitud de bacterias que forman la microbiota, ya bien sean residentes o pasajeras; así como virus, hongos, y en ocasiones, hasta parásitos. El epitelio de la mucosa del intestino participa en eventos de absorción, producción de moco, secreción de péptidos antimicrobianos, varias hormonas y muestreo de antígenos. Debajo de la capa epitelial, en la lámina propia, se localizan una serie de células inmunes innatas y adaptativas, que incluyen células B, células T, macrófagos, células dendritas y linfoides innatas, encargadas de las respuestas inmunes.^{29,32}

Las funciones inmunes del intestino se basan en dos respuestas específicas:⁷

- Supresión/protección, que previenen, con la respuesta inmunitaria, las acciones de los antígenos proteínicos, y evitan hiperrespuestas, en especial, en las alergias y enfermedades inflamatorias intestinales.
- Inducción de la respuesta inmune específica a través de la secreción de los anticuerpos IgA en la luz intestinal, los cuales participan de forma importante en la protección contra el proceso de colonización de los patógenos.

Una interrupción en la tolerancia inmune en el huésped determinará respuestas inmunológicas inflamatorias contra antígenos, que pueden ser inocuas, o provocar enfermedades alérgicas, autoinmunes o infecciosas.³²

Microbiota intestinal y el hígado

La actividad de la microbiota intestinal no está limitada al intestino. El intestino y el hígado están asociados muy estrechamente con una comunicación en sentido bidireccional entre ambos órganos, a través de la bilis, las hormonas, los mediadores inflamatorios y los productos de la digestión y absorción intestinal. La composición de la microbiota intestinal, su calidad y cantidad, presenta efectos directos e indirectos en la fisiología del hígado. Se ha expuesto el papel del sobrecrecimiento bacteriano intestinal, y la estrecha relación con la progresión de enfermedades hepáticas, como en los estados de pre-cirrosis y cirrosis hepática, en relación con la evolución y severidad de esa enfermedad.⁷ Complicaciones de la cirrosis, como la encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y sangrado por várices, han sido relacionadas. Especies de gérmenes bacterianos, como *Klebsiella* y *Proteus*, productores de ureasa, incrementan la producción de amoníaco y liposacáridos, que contribuyen, como causa de encefalopatía hepática, al igual que la translocación bacteriana del intestino a la cavidad abdominal resulta importante causa de peritonitis bacteriana espontánea.^{7,33,34}

El rol de la microbiota intestinal ha sido relacionado con un espectro de enfermedades hepáticas que cursan con depósito de grasa, como esteatosis hepática no alcohólica y esteatohepatitis, condiciones de aparición en el obeso, asociada con diabetes mellitus, en pacientes con ausencia de consumo de alcohol.^{34,35} En esta dirección la obesidad ocupa un sitio de alto riesgo para las enfermedades hepáticas y diabetes en humanos. Se ha documentado la influencia de la microbiota intestinal en el metabolismo de los nutrientes y el depósito de grasa en el hígado en estudios en modelos animales, relacionando el aumento de peso en ratones con la microbiota del obeso.³⁶

En estudios en animales realizados en ratones axénicos (libres de gérmenes), es decir, sin microbiota intestinal, se evidenció una disminución en el peso, a pesar del consumo de una dieta rica en grasa, en relación con los animales que conservaban su microbiota. En el humano se ha demostrado que la composición de la microbiota intestinal es diferente en el sujeto obeso, con pocos *Bacteroidetes* y elevada proporción de *Firmicutes*, con reversión de dicha composición a la normalidad en los adultos sometidos a cirugía bariátrica, que ha permitido se postule el criterio del microbioma del obeso, con la capacidad de extraer una mayor proporción de energía de los componentes de la dieta, resultando en un incremento calórico y el consiguiente depósito de grasa. Esta diferencia determina la importante repercusión del microbioma intestinal en el hígado.⁶

La indicación de probióticos, prebióticos, y en particular el yogur, es recomendado en pacientes con enfermedades hepáticas como la cirrosis compensada o con mínimas alteraciones, con el objetivo de modular la microbiota intestinal en relación con los efectos de esas afecciones.³⁷⁻³⁹

PROBIÓTICOS

Se conceptúa a los "probióticos orales como microorganismos vivos que después de su ingestión en un número específico, ejercen beneficios para la salud del huésped, más allá de aquellos que son inherentes a la nutrición básica". Esta definición es la más reciente acordada por consenso por la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAPP, siglas en inglés) en 2014. La misma ha conocido distintos postulados de diferentes investigadores, desde el concepto inicial de *Lily y Stillwell* (1965), seguido por *Parker* (1974), que usó el término como se conoce hoy, con objeciones de *Fuller* (1989) y modificaciones de *Havenaarin't Veld* (1992), ampliada posteriormente por *Salminen* (1996) y *Schaafsma* (1996), hasta la consulta de expertos internacionales auspiciada por la OMS/FAO en 2001, que estableció la aceptada en la actualidad.^{40,41}

El aspecto crucial de los probióticos está sustentado en sus aportes para la salud, logrado por el consumo de una cepa específica, demostrado por las múltiples investigaciones realizadas en el transcurso de los últimos 25 años, avaladas por los principios de la Medicina Basada en la Evidencia.⁴⁰

Los probióticos pueden ser bacterianos y no bacterianos. Los probióticos bacterianos se agrupan en distintos géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus*, conformados por distintas especies. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 es el único probiótico no bacteriano, de levadura, existente con efectos bioterapéuticos demostrados.⁴¹ En el cuadro 5 se muestran los principales probióticos.

Cuadro 5. Microorganismos probióticos

<i>Lactobacillus</i> especies	<i>Bifidobacterium</i> especies	Otras bacterias ácido lácticas	Otros microorganismos no bacterias ácido lácticas
<i>L. acidophilus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. casei</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. johnsoni</i> <i>L. kefir</i> <i>L. lactis</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> GG (LGG) <i>L. salivarius</i>	<i>B. bifidus</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus spp.:</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>Streptococcus spp.:</i> <i>S. thermophiles</i> <i>S. lactis</i> <i>Lactococcus spp.:</i> <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> <i>L. cremonis</i> <i>L. diacetylactis</i>	<i>Bacillus cereus</i> var. <i>ToyoI</i> <i>B. subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> -cepa Nissle 1917 <i>Propionibacterium fredenreichii</i> Levadura: <i>Saccharomyces boulardii</i>

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG (aislado por Gibson y Gorbach).
 Tomado de: Castañeda C. Probióticos. Capítulo 6. Ecosistema Intestinal.
 2da. ed. Quito: Editorial Mendieta; 2014. p. 95-104.

Una preparación probiótica debe contener un cierto número mínimo de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por dosis. Las dosis usadas en terapéutica y prevención, varían según los estudios. La ingestión diaria de 10^6 a 10^9 , es considerada una dosis efectiva con propósito de tratamiento.⁴²

El uso racional de los probióticos se fundamenta en su indicación para el tratamiento curativo y preventivo de distintas afecciones intestinales, basado en investigaciones de ensayos clínicos controlados y meta-análisis en humanos (niños y adultos), con una adecuada base sobre sus principios y efectos experimentales en estudios en animales de laboratorio, que permiten apoyar los mecanismos de modificar la microbiota intestinal, efectos sobre los gérmenes patógenos entéricos y la inmunidad intestinal, al modificar las respuestas inmunitarias específicas e inespecíficas locales, por su efecto de terapia ecológica en las enfermedades autoinmunes.²⁹

Los principales probióticos bacterianos son productores de ácido láctico con acción de fermentación no patógena, no toxicogénicos, grampositivos. Los más conocidos son el *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus reuteri*. Para las especies de lactobacilos hay distintas cepas, GG (Finlandia), HN001 y 19070-2 (Dinamarca), según el país de producción con diferentes indicaciones, son los resultados de las evidencias clínicas. Para la especie *casei* las cepas también varían como Shirota (Japón), DN14 001 (Francia) y para *casei* LP-33 (Taiwán). Además, existen en el mercado una serie de probióticos mezclados en su presentación por la industria farmacéutica, entre ellos se destacan VSL#3, compuesto por ocho cepas, en particular cuatro de *Lactobacillus* y tres de *Bifidobacterium*.

También hay otras combinaciones compuestas por dos especies de lactobacilos o lactobacilos y bífidos. Para la levadura *Saccharomyces boulardii* la cepa establecida es CNCM I-745. Este probiótico es uno de los más investigados, con 90 estudios clínicos controlados aleatorios aplicados (entre 1976 a 2015), que comprenden 15 diferentes tipos de enfermedades, lo cual demuestra su efectividad en diversas afecciones, en especial, en la gastroenteritis aguda infecciosa.^{43,44}

PREBIÓTICOS

Son sustancias que no son absorbidas o degradadas en el tracto digestivo, con efecto beneficioso para la salud. El término de prebiótico fue establecido por *Gibson* y *Gorbach* en 1995, modificado por los propios autores cuando postularon que son "ingredientes que al ser fermentados selectivamente dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal confiriendo beneficios tanto para la salud como para el bienestar del individuo".⁴⁴ En 2011 la Organización Mundial de Gastroenterología conceptualizó a los prebióticos¹⁰ como "sustancias de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas". El prebiótico debe cumplir una serie de características que se muestran a continuación: los fructooligosacáridos (FOS), la inulina y galactooligosacáridos (GOS) son los más establecidos, así como los oligosacáridos de la leche materna. Otros compuestos bifidogénicos, como β -glucanos, isomaltooligosacáridos, xilooligosacáridos y polifenoles, presentan potencial prebiótico, pero requieren demostración más convincente.^{45,46}

El valor de los prebióticos está representado por la estimulación del número de bifidobacterias en el colon, aumento de la absorción de calcio y del peso de la materia fecal, reducción del tránsito gastrointestinal, y posiblemente, de niveles de lípidos en sangre.⁴⁷

Las características de los prebióticos son las siguientes:⁴⁵

- Digeribles, resistente al ácido gástrico y enzimas proteolíticas.
- No hidrolizados ni absorbidos en el tracto digestivo superior.
- Capacidad de modificar la composición de la microbiota del colon, tras ser selectivamente fermentado por una o varias bacterias.
- Inducir beneficios para la salud.

SIMBIÓTICOS

Son la combinación de los probióticos y prebióticos. Se caracterizan por su efecto modulador de la microbiota intestinal. Son indicados para mejorar la supervivencia de las bacterias probióticas en su tránsito por el tracto digestivo superior, para lograr una implantación en el colon más eficiente, y el efecto estimulante del proceso decolonización y crecimiento del probiótico, pues su sustrato específico resulta útil para el inicio del proceso de fermentación intestinal. La leche materna es el simbiótico por excelencia, al contener lactobacilos y bifidobacterias (bacterias ácido lácticas), y como prebióticos, FOS y nucleótidos.^{48,49}

La manipulación de la microbiota intestinal aparece en la actualidad como nueva estrategia terapéutica. A través de la dieta, probióticos, prebióticos y otras rutas, se abre un promisorio porvenir en la terapia de afecciones gastrointestinales en la infancia causadas por exacerbación o desequilibrio de la microbiota.⁵⁰ Los alimentos denominados funcionales, participan, junto a la función nutritiva, en la modulación de la microbiota intestinal por su contenido en probióticos, prebióticos o simbióticos, con resultados beneficiosos.⁵¹

Uso de los probióticos

En distintas afecciones digestivas en el niño han sido usados con resultados beneficiosos. Por estudios e investigaciones en animales, ensayos clínicos controlados y metanálisis, se han interpretado sus resultados con niveles de evidencia demostrados. A continuación relacionamos las indicaciones más aceptadas:

Diarrea aguda infecciosa: reducen la duración (36 horas) y frecuencia, con disminución al segundo día de iniciado la terapia. Los metaanálisis avalan dicho resultado para *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (*S. boulardii*) y *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), al ser recomendados como adyuvantes de las sales de rehidratación oral en las guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición y Sociedad Latinoamericana (nivel evidencia A), que incluye *Lactobacillus reuteri* SD 2112. Otros probióticos bacterianos como *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium longum* solos, o asociados, han mostrado también su efectividad. Estas recomendaciones son para la diarrea aguda infecciosa de diversas causas, incluido rotavirus. Para la prevención de la infección diarreica aguda se recomiendan *S. boulardii* y LGG.^{43,44,51-53}

Diarrea asociada a antibióticos (DAA): como preventivo, son eficaces y seguros. *S. boulardii* y LGG han mostrado mayor reducción del riesgo de DAA al ser administrados asociados a antibióticos, y en la recurrencia (nivel evidencia B/C). Otros como, *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* y *Lactococcus* solos, o combinados, han resultado útiles. En la prevención de la diarrea por *Clostridium difficile* son recomendados *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. casei* y LGG (nivel evidencia B/C).^{43,44,49,51-53}

Síndrome intestino irritable: para el dolor abdominal es sugerido en la infancia *Bifidobacterium infantis* B5624 y VSL#3 con evidencia B.^{49,52,53}

Enterocolitis necrosante (ECN): aceptado como prevención, independiente del tiempo de gestación materna y estadio de prematuridad. Un suplemento de probióticos reduce el riesgo de enfermedad, y es aconsejable su uso. No recomendado en niños < 1 000 g de peso. Se reporta evidencia B para *L. acidophilus* NCD01 748 y *B. bifidum* NCD01 453.^{49,52,53}

Asociado al tratamiento de erradicación del Helicobacter pylori: usado como suplemento con el beneficio de evitar o disminuir los efectos adversos de la terapia con antibióticos.⁵¹

Alergia intestinal y atopia: en tratamiento y prevención de la enfermedad alérgica en mujeres embarazadas, lactancia, o lactantes de riesgo y cólico infantil. En alergia se aluden LGG, *L. plantarum*, *B. lactis* y *L. Johnsonii* con evidencia A. Para eczema atópica en tratamiento y prevención con LGG y *B. lactis*, evidencia A.^{49,52,53}

Enfermedades inflamatorias intestinales: en mantenimiento de colitis ulcerativa inmunológica (CUI): *E. coli Nissle*, evidencia A; y en inducción de remisión, *E. coli Nissle*, VSL #3, evidencia B. En bolsitis para prevenir remisión y mantenimiento de CUI, VSL#3, evidencia A.^{49,52,53}

Esteatohepatitis no alcohólica: VSL#3, evidencia A.^{33-38,49}

Encefalopatía hepática: en la forma oculta es recomendado, y en la prevención y tratamiento de la forma manifiesta, es también sugerido.^{37,38,49,53}

CONSIDERACIONES FINALES

Las complejidades del ecosistema intestinal, en particular su microbiota e inmunidad intestinal, son actualizadas; y se enfatiza en las repercusiones para la salud humana, en especial, en la infancia. Se llama la atención sobre el proceso de implantación de la microbiota intestinal y el rol de la lactancia materna. Se detallan las características generales, fases de desarrollo, composición y métodos moleculares usados para su identificación. Se describe la relación con la inmunidad intestinal (estructural y funcional), el hígado, y el papel de la alteración de la microbiota intestinal en la homeostasis inmune y consiguiente repercusión de su desregulación con enfermedades inmunológicas. Se particulariza en la activa participación de los probióticos, prebióticos y simbióticos en el equilibrio de la microbiota intestinal, e indicaciones como preventivo y curativo en la diarrea aguda infecciosa y DAA, siguiendo los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia. Se relacionan los beneficios para otras enfermedades digestivas de interés, en relación con la cepa seleccionada con nivel A de evidencia, así como el papel de los probióticos como un arma terapéutica en la manipulación de la microbiota.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda C. Ecosistema Intestinal. México DF: Ed In Science Communications; 2012. p. 11-8.
2. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug;21(29):8787-803.
3. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, Realman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
4. Olivares M, Laparra MJ, Sanz Y. Host genotype, intestinal microbiota and inflammatory disorders. *Br J Nutr.* 2013;109:S76-S80.
5. de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov;20(44):16518-28.
6. Bajaj JS, Hylemon PB, Younossi Z. The intestinal microbiota and liver disease. *Amer J Gastroenterol.* 2012;1:9-14.

7. Cui L, Morris A, Ghedni E. The human microbiome in health and disease. *Genome Medicine*. 2015;5:63-75.
8. Fujimura KE, Slushe NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *J Exp Rev Anti-infective Ther*. 2010;8(4):435-54.
9. Castañeda C. Microbiota intestinal. Capítulo 2. *Ecosistema Intestinal*. 2da. ed. Quito: Ed. Mendieta; 2014. p. 21-34.
10. Guarner F, Kha AG, Garisch J. World Gastroenterology Organization Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:468-81.
11. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecology Health Dis*. 2015;26:26050.
12. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136:65-90.
13. Eckberg PD. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-8.
14. Guarner F. Funciones de la microflora intestinal. *Alim Nutr Salud*. 2006;13:41-7.
15. Castañeda C. Colonización intestinal. Capítulo 3. En: *Ecosistema Intestinal*. 2da. ed. Quito: Editorial Mendieta; 2014. p. 35-51.
16. Bik EM. Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutr Rev*. 2009;67(sup 2):S164-71.
17. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Review Lancet*. 2003;361:512-9.
18. Castañeda C. Capítulo 4. Barreras microbianas e intestinal. En: *Ecosistema Intestinal*. 2da. ed. Quito: Editorial Mendieta; 2014. p. 53-68.
19. Namsolleck P, Thiel R, Lawson P, Holmstrom K, Rajilic M, Vaughan EE, et al. Molecular methods for the analysis of gut microbiota. *Microbiol Ecol Health Dis*. 2004;16:71-85.
20. Blaut M, Collins MD, Welling GW, Dore J, van Loo J, de Vos W. Molecular biological methods for studying the gut microbiota: the EU human gut flora project. *Brit J Nutr*. 2002;8(sup 2):S203-11.
21. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449:811-8.
22. Schloss PD, Handelsman J. Status of the microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:686-91.
23. Stecher B, Hardt WD. The role of microbiota in infectious disease. *Trend Microbiol*. 2008 Mar;(3):107-14.

24. Ramakrishna B, Krishnan S. The normal bacterial flora of the human intestine and its regulation. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:S2-S6.
25. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38:996-1047.
26. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:13780-5.
27. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Laniro G, et al. The role of intestinal microbiota and immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb;17(3):323-33.
28. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012;3(12):4-14.
29. McDermont AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142:24-31.
30. Castañeda C. Microbiota intestinal e inmunidad intestinal. *GASTROHNUP* [serie en Internet]. 2016 [citado 15 de febrero de 2017];18(3):sup 3 (septiembre-diciembre). Disponible en:
<http://gastropediatria.org/a16v18n3s3/a16v18n3s3a5.pdf>
<http://gastropediatria.org/a16v18n3s3/a16v18n3s3a5.pdf>
31. Madsen K, Park H. Immunologic response in the host. En: Floch M, Randel Y, Walker WA, eds. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology. Implications for human health, prebiotics, probiotics, and dysbiosis*. Chapter 26. Boston: Academic Press; 2016. p. 223-41.
32. McLoughlin RM, Millis RH. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1097-107.
33. Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(sup 1):17-22.
34. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:691-701.
35. Sabaté JM, Jouet P, Harnois F, Mechler C, Msika S, Grossin M, et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contribution to severe hepatic steatosis. *Obesity Surg*. 2008;18:371-7.
36. Bibiloni R, Membrez M, Chou CH. Microbiota intestinal, obesidad y diabetes. *Ann Nestlé (Esp)*. 2009;67:39-48.
37. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Amer J Gastroenterol*. 2008;103:1707-15.

38. Malaguarnera M, Greco F, Barone G, Gargante MP, Malaguarnera G, Toscano MP. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide/FOS treatment in animal hepatic encephalopathy: a randomised, double blind placebo-controlled study. *Dig Dis Sci.* 2007;52:3259-65.
39. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:662-71.
40. Castañeda C. Probióticos. Capítulo 6. Ecosistema Intestinal. 2da. ed. Quito: Editorial Mendieta; 2014. p. 95-104.
41. Hill C, Guaner F, Reid G. Expert consensus document. The Internacional Scientific Association for Probiotics and Prebiotics Consensus Statement on the Scope and Appropriate Use of the Term Probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506-14.
42. Coeuret V, Gueguen M, Vernoux JP. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotic products. *Int J Food Microbiol.* 2004;97:147-56.
43. McFarland LV. Common organisms and probiotics: *Saccharomyces boulardii*. En: Floch M, Randel Y, Walker WA, editors. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology. Implications for human health, prebiotics, probiotics, and dysbiosis.* Chapter 18. Boston: Academic Press; 2016. p. 145-64.
44. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis a review. *Clin Experim Gastroenterol.* 2015;8:237-55.
45. Castañeda C. Prebióticos y su repercusión para la salud. En: Castañeda C, Del Monte A. *Prebióticos y su obtención para la salud.* Capítulo 3. Quito: Ed. Mendieta; 2014. p. 35-44.
46. Bindels LB, Delzenn NM. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:303-10.
47. Milmesser S, Combs M. Prebiotics: Inulin and other oligosaccharides. En: Floch M, Randel Y, Walker WA, editors. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology. Implications for human health, prebiotics, probiotics, and dysbiosis.* Chapter 23. Boston: Academic Press; 2016. p. 201-8.
48. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics approaching a definition. *Amer J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2 sup):361S-364S.
49. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garay A, Bacarreza D, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en Gastroenterología. *Rev Gastroenterología Mex.* 2017;82(2):156-78.
50. Fox-Orenstein AE, Chey WD. Manipulation of the gut microbiota as a novel treatment strategy for gastrointestinal disorders. *Amer J Gastroentology Sup.* 2012;1:41-6.

51. Álvarez-Calatayud G, Pérez-Moreno J, Tolín M, Sánchez C. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. *Nutrición Hospitalaria*. 2013 may-jun;28(3):564-74.
52. Szajewska H, Guarino A, Hojsak L. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position Paper by the SPGHAN Working Group for probiotics and prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:531-9.
53. Sanders ME, Guaner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley E, Santor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013 May;62(5):787-96.

Recibido: 18 de marzo de 2017.
Aprobado: 17 de junio de 2017.

Carlos Castañeda Guillot. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Km 5 y ½, vía Baños, Ambato. Tungurahua, Ecuador. Correo electrónico: ccastanedag14@gmail.com