



EDITORIAL

Los microorganismos desde una perspectiva de los beneficios para la salud



Microorganisms conferring beneficial health effects

Valeria F. Del Coco

Editor Asociado Revista Argentina de Microbiología

Disponible en Internet el 9 de setiembre de 2015

Los microorganismos colonizan gran parte de la superficie del cuerpo humano que se encuentra en contacto directo con el medio externo, pero también superficies internas. El ecosistema intestinal es un complejo ambiente en el que se producen interacciones dinámicas y recíprocas entre el epitelio, el sistema inmunitario y la microbiota local. Se estima que en el tracto gastrointestinal coexisten, en un delicado equilibrio, entre 500 y 1000 especies de microorganismos. Estos pueden conformar la microbiota local o ser microorganismos de tránsito, como aquellos que ingresan con los alimentos. El tubo digestivo es colonizado por bacterias a partir del nacimiento. El estómago y la primera porción del intestino no son sitios ideales para el establecimiento de bacterias comensales debido a los rangos de pH y la presencia de enzimas digestivas, por lo que el intestino grueso es el sitio más colonizado del tracto gastrointestinal. La composición de la microbiota intestinal varía a lo largo de la vida y con las condiciones nutricionales y fisiológicas del hospedador. El sistema inmunitario intestinal madura a medida que se establecen los agentes que constituyen la microbiota. Los microorganismos de los géneros *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Clostridium* son colonizadores tempranos; con posterioridad se instalan *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y distintos miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, entre otros³.

Las bacterias comensales producen señales captadas por el sistema inmunitario innato y colaboran de esta manera

con la integridad de la barrera intestinal. La microbiota aumenta la resistencia de un organismo ante la presencia de agentes patógenos, ya que dificulta su acceso a la superficie intestinal. Además, cumple roles importantes en la biodisponibilidad de nutrientes, el metabolismo de hidratos de carbono y proteínas y en el desarrollo, maduración y mantenimiento de las funciones sensitivas y motoras del tracto gastrointestinal, entre otros³. Una microbiota saludable es aquella que presenta gran diversidad microbiana y habilidad para resistir el estrés fisiológico. Una alteración en su composición o disbiosis puede predisponer a enfermedades locales o en otras partes del organismo, como diarreas, fenómenos autoinmunes, alergias, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y cáncer de colon^{3,4}.

El interés científico por la microbiota intestinal ha impulsado investigaciones que demostraron la existencia de microorganismos beneficiosos que podrían ser utilizados para influir en la actividad de microorganismos que resultarían nocivos. En este sentido, la incorporación a través de la dieta de especies bacterianas autóctonas, beneficiosas para el tracto gastrointestinal, constituye una opción interesante para contribuir con un balance microbiano local y prevenir enfermedades⁶. Los primeros estudios sobre este tipo de organismos fueron realizados en el año 1607 por el premio Nobel Elie Metchnikoff, quien descubrió el efecto beneficioso de bacilos fermentadores presentes en derivados lácteos (como *Lactobacillus*) y recomendó su ingestión³.

La Organización de Alimentos y Agricultura de las Naciones Unidas [*Food and Agriculture Organization of the United*

Correo electrónico: vdelcoco@med.unlp.edu.ar

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2015.08.001>

0325-7541/© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Argentina de Microbiología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nations (FAO)] y la Organización Mundial de la Salud [*The World Health Organization* (WHO)] definen a los probióticos como «microorganismos vivos que, administrados en dosis adecuadas, confieren efectos beneficiosos a la salud del consumidor»⁷. Mediante el trabajo de un panel de expertos, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos [*Scientific International Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP)] definió distintas categorías de microorganismos vivos para uso humano: los «no probióticos», que corresponde a cualquier alimento que contenga microorganismos en proceso de fermentación con 1×10^6 unidades formadoras de colonias (UFC) por porción, pero cuya eficacia específica no ha sido comprobada y requieren de mayor estudio; y los «probióticos», divididos a su vez en tres categorías:

- I) Probióticos presentes en alimentos o suplementos que no se utilizan con una finalidad específica. Estos pueden ser cepas que pertenezcan a una especie segura al ser administrada y con evidencias suficientes de un efecto beneficioso en la salud del consumidor; deben haber sido objeto de estudios observacionales, sistemáticos o metaanálisis que permitieron confirmar tal efecto para la categoría taxonómica en cuestión.
- II) Probióticos en alimentos o suplementos con un efecto específico sobre la salud del consumidor, debidamente comprobado y evidenciable a partir de estudios conducidos en humanos.
- III) Probióticos como drogas o agentes bioterapéuticos, los cuales presentan un efecto específico por el cual son indicados para el tratamiento o la prevención de enfermedades y que son regulados como medicamentos⁷.

Los denominados «alimentos funcionales» no solo aportan nutrientes, sino que apuntan a mejorar distintas funciones en el consumidor². Se han utilizado distintas especies de bacterias ácido lácticas (BAL), *Bacillus* y hongos de los géneros *Aspergillus* y *Saccharomyces* en la producción industrial de probióticos a lo largo de las últimas décadas. En la actualidad, la mayor parte de estos pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* y *Lactococcus*¹².

A raíz de ciertas irregularidades surgidas en el ámbito científico y comercial, la ISAPP ha establecido cuatro condiciones *sine qua non* que debe cumplir todo microorganismo para ser considerado probiótico, estas son las siguientes: 1) mantener su viabilidad durante la administración; 2) que los beneficios en el hospedador que los consume estén debidamente corroborados; 3) que el/los microorganismo/s presenten categoría taxonómica definida (género, especie y cepa); y 4) que su uso sea seguro⁷. Este último punto es de suma trascendencia, ya que se deben evitar efectos adversos indeseables como la traslocación bacteriana hacia la circulación sistémica, cuyas consecuencias pueden ser graves¹⁰.

Los ensayos de seguridad de los probióticos incluyen análisis *in vitro* de la sensibilidad a antimicrobianos a partir de la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y detección de actividades hemolítica y enzimática, que se relacionan con la capacidad de invasión y de producir daño tisular (presencia de colagenasas, glicosidasas, gelatinasas, etcétera). La secuenciación del genoma resulta una

herramienta muy útil en la identificación de factores de virulencia no expresados en términos fenotípicos¹⁰. Al ser la virulencia un fenómeno complejo que implica interacción activa entre el microorganismo y el hospedador, los ensayos *in vivo* resultan útiles en la evaluación de la seguridad⁵. Si bien el modelo en roedores es ampliamente utilizado, es importante destacar que existen diferencias con respecto al microambiente intestinal del humano. Por fuera de las consideraciones éticas que exceden a este artículo, es importante destacar que el cerdo es el animal que mejor permite reproducir lo que ocurre en el tracto gastrointestinal del ser humano¹⁰.

La introducción de los paraprobióticos atenúa el problema de la seguridad en la administración de probióticos. Los paraprobióticos son «microorganismos no viables (intactos o lisados), o extractos crudos de células, que administrados de forma oral o local en dosis adecuadas confieren beneficios a la salud del consumidor»¹⁴. Las estructuras celulares de los probióticos o paraprobióticos, cuando son aisladas y purificadas, permanecen como fragmentos inmunogénicos denominados «fragmentos celulares de probióticos» o FCP. Las bacterias usadas en la tecnología de fragmentos celulares de probióticos carecen de potencial patógeno y se encuentran dentro de los estándares de regulación de nuevos alimentos de la Unión Europea. Tanto los probióticos como los paraprobióticos y los FCP son abastecedores de patrones moleculares asociados a patógenos [*microbe-associated molecular patterns* (MAMP)], ya que activan los respectivos receptores de patrones de reconocimiento [*pattern recognition receptors* (PRR)] de la inmunidad innata. Las bacterias probióticas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han obtenido el estatus GRAS (*generally recognized as safe*). Sin embargo, la posibilidad de usar bacterias muertas o fragmentos celulares de probióticos resulta especialmente prometedora, ya que así podrían aprovecharse propiedades probióticas de bacterias de otros géneros, como *Streptococcus*, *Bacillus* o *Enterococcus*, que son considerados patógenos oportunistas^{11,12}.

Es común que se generalice acerca de los beneficios secundarios al consumo de probióticos. El panel de expertos de la ISAPP agrupó los distintos mecanismos de acción de los probióticos de acuerdo a su tipo entre cepa-específicos, dependientes de especie microbiana o universales. Dentro de los primeros, considerados muy poco frecuentes, se encontraron efectos sobre los sistemas nervioso, inmune y endocrino y sobre la producción de sustancias bioactivas específicas. Más comunes fueron aquellas acciones observadas en probióticos que pertenecían a una misma especie microbiana, tales como síntesis de vitaminas, refuerzo de la barrera intestinal y efectos sobre el metabolismo de las sales biliares, la actividad enzimática y la neutralización de sustancias carcinógenas. Las acciones más comunes identificadas entre los probióticos son la producción de ácidos grasos de cadena corta, la regularización del tránsito intestinal, la modificación de la microbiota, el aumento en el recambio de enterocitos y la competición con patógenos luminales⁷.

Muchos microorganismos probióticos han demostrado limitar la infección por distintos agentes infecciosos (Rotavirus, Norovirus, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* y parásitos como *Cryptosporidium*,

Toxocara canis, entre otros)^{5,10}. Esta función puede deberse, según el caso, a la competición por nutrientes o receptores, a la modulación del sistema inmunitario, a la acción de productos del metabolismo microbiano, como los ácidos grasos, o bien a la secreción de péptidos denominados bacteriocinas⁹.

Las bacteriocinas comprenden un grupo grande y diverso de proteínas o péptidos antimicrobianos sintetizados en los ribosomas, que tienen un efecto bactericida o bacteriostático sobre cepas de la misma especie o de otros géneros. Las bacteriocinas son producidas por varias especies bacterianas, pero de particular interés son las producidas por las BAL, que son las más utilizadas en la industria de los alimentos¹.

Las bacteriocinas de las BAL son consideradas biopreservantes naturales y resultan de gran interés para la industria alimenticia. La capacidad antimicrobiana de estos péptidos, combinada en ciertos grupos de bacteriocinas con otras cualidades tales como un bajo peso molecular, hidrofobicidad y estabilidad en amplios rangos de temperatura, las posicionan como una potencial herramienta novedosa en la prevención y el tratamiento de distintas enfermedades infecciosas, solas o combinadas con agentes antimicrobianos convencionales^{1,13}.

El trasplante microbiano fecal es otro procedimiento que se está considerando en la actualidad para revertir procesos de disbiosis. Se trata de incorporar bacterias fecales desde un donante sano a un paciente con una patología determinada. Recientemente ha sido aplicado con éxito en pacientes con infección por *Clostridium difficile*. Sin embargo, aún se requiere de cierto avance en esta área para su aceptación y aplicación en la práctica médica⁴.

En conclusión, los avances en el conocimiento de la microbiota intestinal nos permitirán dilucidar su importancia en la homeostasis local y general del organismo. Si bien esperamos más, se han generado grandes progresos en relación con los probióticos y afines en los últimos 100 años, tanto en el plano científico como en el normativo y regulatorio, los cuales de manera interrelacionada permiten discernir y esclarecer aspectos que, inicialmente, parecían encontrarse bajo un vidrio esmerilado. Por otro lado, es importante destacar la aceptación social que se percibe en torno al efecto benéfico del consumo de probióticos.

La utilización de microorganismos probióticos y afines permite reestablecer la homeostasis gastrointestinal, generando de este modo impactos no solo locales sino generales, por lo que resultan útiles como complementos de terapias específicas. Los respectivos campos de los paraprobióticos, la tecnología de fragmentos celulares, las bacteriocinas y el trasplante microbiano fecal se muestran prometedores. El uso de fragmentos de microorganismos o bacterias muertas es atractivo por su mayor seguridad, en particular si se desea aplicar en pacientes con alteraciones de la inmunidad, al evitar por completo el riesgo de traslocación bacteriana. Los avances en el estudio de la eficacia antimicrobiana y

espectro de acción en el área de las bacteriocinas de las BAL resultan atractivos en un mundo en el que la resistencia a los antimicrobianos constituye un problema global de gran relevancia para la salud pública.

Bibliografía

1. Arqués JL, Rodríguez E, Langa S, Landete JM, Medina M. Antimicrobial activity of lactic acid bacteria in dairy products and gut: effect on pathogens. *Biomed Res Int*. 2015;2015:584183, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/584183>.
2. Bigliardi B, Galato F. Innovation trends in the food industry: The case of functional foods. *Trends Food Sci Technol*. 2013;31:118–29.
3. de Almada C, Nuñez de Almada C, Martínez RC, SantÁna A, de S. Characterization of the intestinal microbiota and its interaction with probiotics and health impacts. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99:4175–99.
4. de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16518–28.
5. Del Coco VF, Córdoba MA. Efecto de la administración oral de una cepa bacteriana autóctona en el ciclo intestinal de *Cryptosporidium* en modelo murino. En: Basualdo JA, Enría D, Martino P, Seijo A, Rosenzvit M, editores. *Temas de zoonosis VI*. 1º edición. Buenos Aires, Asociación Argentina de Zoonosis, 2014, p.71-80.
6. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27:202–9.
7. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International 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.
8. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des*. 2003;9:175–91.
9. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions - A review. *Int J Med Microbiol*. 2010;300:57–62.
10. Papadimitriou K, Zoumpopoulou G, Foliógné B, Alexandraki V, Kazou M, Pot B, Tsakalidou E. Discovering probiotic microorganisms: in vitro, in vivo, genetic and omics approaches. *Front Microbiol*. 2015;6:1–27.
11. Shigwedha N, Sichel I, Jia L, Zhang L. Probiotic cell fragments (PCFs) as «Novel nutraceutical ingredients». *J Biosci Med*. 2014;2:43–55.
12. Shigwedha N, Sichel L, Niambi Al-Shura A, Zhang L, Jia L. Probiotics, paraprobiotics, and probiotic cell fragments (PCFs) as crisis management tools for important health problems. *AASCIT Journal of Medicine*. 2015;1:1–9.
13. Sparo MD, Jones DG, Sánchez Bruni SF. In vitro efficacy of the novel peptide CECT7121 against bacteria isolated from mastitic dairy cattle. *Lett Appl Microbiol*. 2009;48:187–92.
14. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6:261–74.