



istockphoto / Thinkstock

Funciones inmunomoduladoras de la microbiota intestinal e importancia de los probióticos

Introducción

La civilización moderna se enfrenta actualmente con un aumento progresivo de los problemas de salud mediados por el sistema inmune, como las alergias, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades inflamatorias^[1]. Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en diversas regiones han demostrado que la prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica está aumentando en todo el mundo^[2]. Se cree que la principal causa de este fenómeno es el estilo de vida occidental, que ha permitido reducir la incidencia de las enfermedades infecciosas pero ha facilitado a su vez el desarrollo de respuestas inmunes aberrantes^[3]. Entre los factores involucrados en estas alteraciones, la modificación del patrón de colonización bacteriana del tracto gastrointestinal, particularmente en el periodo neonatal, cumple un papel fundamental^[3]. Los niños con trastornos alérgicos tienen una microbiota intestinal diferente a la de los niños no alérgicos, un hecho de gran importancia si se considera que la microbiota intestinal está vinculada con la maduración de la respuesta inmune y con el desarrollo de tolerancia^[4]. El desarrollo de una microbiota diversa y balanceada es importante para lograr una respuesta inmune adecuada, por lo que la suplementación de la dieta con probióticos se ha convertido en una de las principales estrategias para reducir el riesgo de trastornos alérgicos en la infancia^[4]. Este fascículo revisa brevemente los procesos de colonización bacteriana del tracto gastrointestinal, los efectos inmunomoduladores de la microbiota intestinal y la evidencia clínica de los beneficios de los probióticos.

Colonización bacteriana en el periodo neonatal

El intestino del recién nacido es estéril pero es colonizado rápidamente, en menos de 24 horas, por microorganismos provenientes del medio ambiente^[5]. En condiciones normales, el establecimiento de la microbiota intestinal se lleva a cabo en tres pasos^[6]. El primer paso es la colonización por parte de bacterias anaeróbicas facultativas, generalmente derivadas de la piel y del intestino de la madre, entre las que se incluyen *Escherichia coli* y varias especies de clostridios, estafilococos y *Bacteroides*^[6]. El segundo paso abarca una rápida sucesión de aerobios de los géneros *Bifidobacterium*, *Eubacterium* y *Clostridium*, con un aumento de las especies de *Bacteroides*^[6]. Se cree que las bifidobacterias son cruciales para promover la tolerancia inmunológica al estimular las respuestas inmunes innatas e inducir respuestas regulatorias en los linfocitos T^[4]. El tercer paso, que coincide con el destete, implica un cambio hacia la microbiota característica del adulto, el cual culmina alrededor de los 2 a 3 años de edad^[6].

Se han demostrado diferencias notables en la colonización bacteriana, dependiendo de factores como la edad gestacional, la vía del parto, la dieta y el uso de antibióticos. Por ejemplo, los nacidos a término tienen una microbiota muy rica en bifidobacterias cuando son alimentados con leche materna, mientras que cuando son alimentados exclusivamente con una fórmula infantil tienen mayores proporciones de *E. coli*, *Clostridium difficile* y *Bacteroides*^[7]. El parto por cesárea se asocia con un menor número de bifidobacterias y *Bacteroides* y con una mayor colonización por *C. difficile*; los prematuros y los recién nacidos que requieren hospitalización tienen mayor prevalencia y mayores recuentos de *C. difficile* y el

uso de antibióticos se asocia con un menor número de bifidobacterias y *Bacteroides*^[7].

Funciones de la microbiota intestinal

El establecimiento de una microbiota normal en el recién nacido tiene gran importancia fisiológica, nutricional e inmunológica^[5].

- **Importancia fisiológica:** la microbiota influye en el desarrollo normal de las vellosidades intestinales, ya que éstas son atróficas en ausencia de microbiota. Además, la microbiota intestinal estimula la producción de angiogeninas, potentes péptidos antimicrobianos, por parte de las células de Paneth de las criptas intestinales^[5].

- **Competencia directa por los sitios de unión a la mucosa**
- **Inhibición de la actividad bacteriana**
- **Estímulo de la secreción de sustancias con propiedades antimicrobianas**
- **Inducción de la secreción de mucinas antiadherentes**
- **Estímulo de una respuesta equilibrada de los linfocitos T ayudadores**
- **Estímulo de la producción de IL-10 y TGF- β**
- **Estímulo de la síntesis y secreción IgA secretoria**

IgA = Inmunoglobulina A; IL-10 = Interleucina 10; TGF- β = Factor transformador del crecimiento β , por sus iniciales en inglés. Adaptado de [8]

Tabla 1. Mecanismos de los efectos defensivos de la microbiota intestinal

- **Importancia nutricional:** la microbiota intestinal puede fermentar la lactosa no absorbida en el intestino distal de los prematuros, produciendo ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato) que pueden estimular el flujo sanguíneo intestinal, afectar la proliferación y diferenciación de las células intestinales o ser usados como fuentes de energía o sustratos para procesos de síntesis. Además, la microbiota intestinal puede hidrolizar lípidos y proteínas y producir vitaminas^[5].
- **Importancia inmunológica:** las bifidobacterias y los lactobacilos residentes en el tracto intestinal pueden ofrecer resistencia a la colonización por parte de microorganismos potencialmente patógenos mediante los mecanismos descritos en la **tabla 1**. Como se verá más adelante, uno de estos mecanismos, la respuesta equilibrada de los linfocitos T ayudadores, es de vital importancia para el desarrollo de la tolerancia inmunológica y la reducción de las respuestas alérgicas. Debido a los efectos benéficos de la microbiota intestinal normal, sus alteraciones significativas pueden traducirse en trastornos inmunológicos, lo que constituye la base de las intervenciones con probióticos para reducir el riesgo de trastornos de origen inmunológico como las alergias^[8].

Definición de probiótico

Se define como probiótico a un microorganismo vivo que cuando se consume en cantidades suficientes como parte de los alimentos es capaz de conferir un beneficio de salud para el huésped. En general, se acepta que una bacteria debe tener ciertas características para definirse como probiótico, entre ellas permanecer viable

y estable después del cultivo, la manipulación y el almacenamiento previos al consumo; sobrevivir la digestión por los jugos gástrico, biliar y pancreático; ser capaz de inducir una respuesta del huésped después de ingresar al ecosistema microbiano intestinal y conferir un beneficio funcional o clínico para el huésped una vez consumido. Por lo tanto, las bacterias probióticas son un subgrupo de microorganismos específicos (identificados por género, especie y, en algunos casos, por cepa) que han demostrado producir efectos positivos para el huésped después de su ingestión. Entre los probióticos más frecuentemente estudiados se encuentran varias especies de bifidobacterias, lactobacilos y estreptococos. Una vez que la microbiota intestinal del huésped se ha establecido, los probióticos colonizan el tracto intestinal sólo transitoriamente y típicamente no se vuelven parte permanente de la microbiota residente^[8].

Efectos inmunológicos de los probióticos

La hipótesis de la higiene sugiere que la exposición insuficiente o aberrante a los microorganismos ambientales es una de las causas del desarrollo de alergias. Según esta hipótesis, la disminución del tamaño de la familia, la mejoría de las prácticas higiénicas, la vacunación extendida, el uso de antibióticos y el consumo de alimentos casi estériles han reducido nuestra exposición a los microorganismos, imponiendo un obstáculo para el desarrollo adecuado del sistema inmune y facilitando la instauración del fenotipo alérgico. En los lactantes, el sistema inmunológico todavía en desarrollo proporciona una oportunidad para modificar este proceso mediante una estimulación microbiana capaz de inducir la tole-

rancia inmunológica, lo que puede lograrse mediante el uso de probióticos^[8].

La respuesta inmune comienza con el reconocimiento de un antígeno por parte de las células presentadoras de antígenos (ej. las células dendríticas), que se encargan de procesarlo y presentarlo a las células T cooperadoras en reposo (Th0). Después de esta interacción, la célula Th0 puede diferenciarse en uno de dos fenotipos principales: Th1 y Th2. En términos generales, las células Th1 secretan citocinas que promueven respuestas inmunes celulares (mediadas por macrófagos o células asesinas), mientras que las células Th2 secretan citocinas que promueven respuestas inmunes humorales (mediadas por anticuerpos). Se reconoce que las enfermedades alérgicas están relacionadas con una alteración del equilibrio entre las respuestas Th1 y Th2 con polarización hacia la respuesta Th2. El fenotipo Th2 estimula la producción de inmunoglobulina E (IgE) por parte de los linfocitos B, por lo que aumenta el riesgo de reacciones alérgicas^[9].

El sistema inmune del recién nacido no está completamente desarrollado y tiende a presentar un fenotipo Th2 como mecanismo para prevenir el rechazo *in utero*^[9]. Sin embargo, durante las primeras etapas de la vida, la estimulación causada por la microbiota revierte la polarización hacia la respuesta Th2 y promueve el desarrollo de una respuesta Th1, lo que estimula la producción de inmunoglobulina A (IgA) por parte de los linfocitos B, la cual contribuye a la exclusión del alérgeno y a reducir la exposición del sistema inmune a los antígenos^[9]. Además, las citocinas producidas por la respuesta Th1 reducen la inflamación y estimulan la tolerancia ante antígenos comunes^[9]. Lo anteriormente expuesto indica que la microbiota adecuada puede redirigir la respuesta de los linfocitos T hacia un equilibrio entre los fenotipos Th1 y Th2, reduciendo las probabilidades de una potencial res-

puesta alérgica^[8]. Más aún, la microbiota puede aumentar la actividad de las células T regulatorias (Treg), un tipo de linfocito T ayudador que puede inhibir la expresión excesiva de los fenotipos Th1 y Th2, equilibrando la respuesta del huésped a los antígenos bacterianos o alimentarios^[8].

El fundamento para modular la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos en los niños con alergias es el hecho de que la composición de su microbiota es diferente de la de los niños no alérgicos. Se sabe que los niños alérgicos tienen una microbiota aberrante (mayor nivel de clostridios y menor nivel de bifidobacterias), incluso desde antes de presentar manifestaciones alérgicas^[9]. Los niños alérgicos no sólo tienen un menor nivel de bifidobacterias sino que, adicionalmente, tienen con mayor frecuencia bifidobacterias de tipo adulto como *B. adolescentes*, mientras que los niños sanos tienen con mayor frecuencia *B. bifidum*. Se ha encontrado además

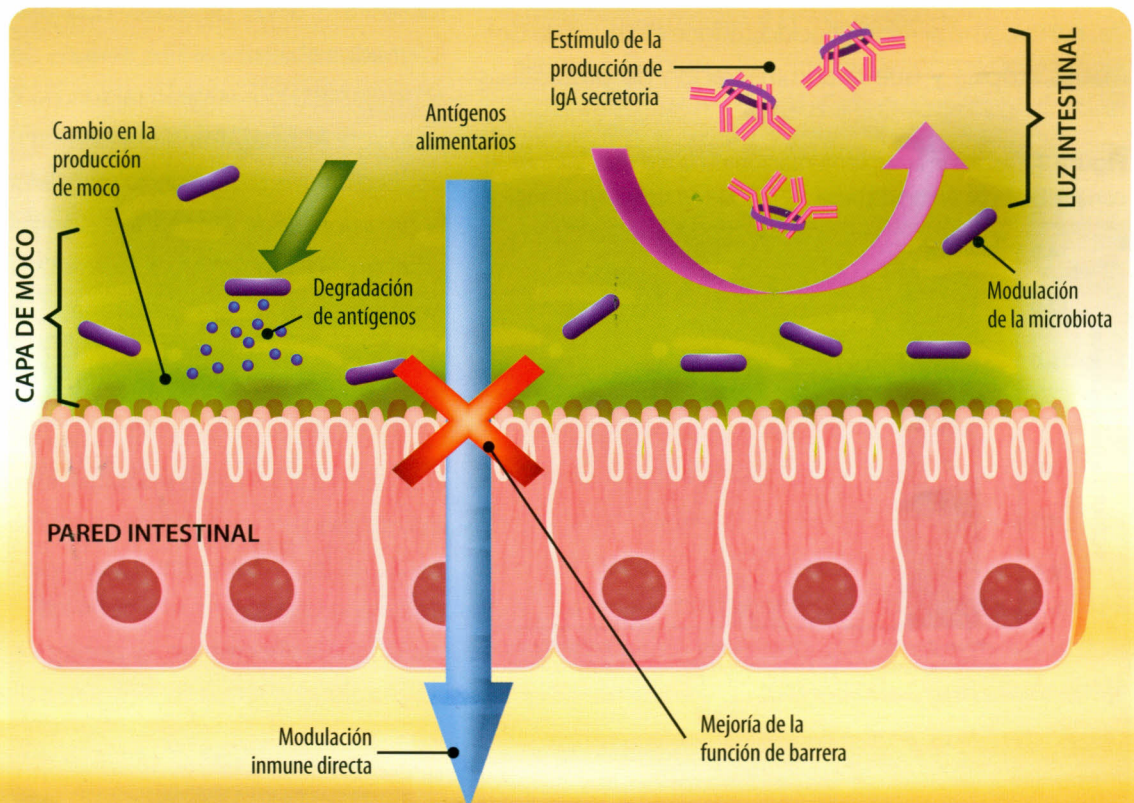
que las bifidobacterias de los niños con dermatitis atópica inducen una mayor secreción de citocinas proinflamatorias, mientras que las de los niños sanos inducen la secreción de citocinas antiinflamatorias. Notablemente, las bifidobacterias de origen lácteo estimulan una mayor secreción de citocinas antiinflamatorias que las bifidobacterias de los niños alérgicos^[8].

Los mecanismos por los cuales los probióticos pueden influenciar el desarrollo de la alergia incluyen mejora de la función de barrera intestinal, degradación de los antígenos alimentarios, modulación de la composición y la actividad de la microbiota intestinal, estimulación de la producción de IgA secretoria, cambio de la producción de moco y modulación inmune directa (figura 1)^[9]. Los primeros cinco mecanismos pueden reducir la exposición del sistema inmune a los antígenos, mientras que la modulación inmune directa puede estimular la

Figura 1.

Mecanismos de acción de los probióticos en la alergia.

Adaptado de [9]



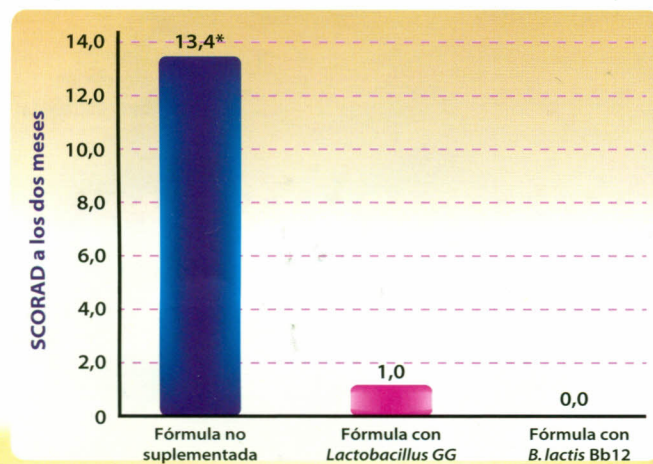
producción de citocinas antiinflamatorias. Varias especies de bifidobacterias y lactobacilos han demostrado que pueden influenciar la diferenciación de las células Th0 en Th1 o Th2, contribuyendo a la generación de una respuesta inmune equilibrada y, por lo tanto, a la reducción del riesgo de enfermedades alérgicas^[8].

Evidencia clínica de los beneficios de los probióticos en pediatría

Alergias

Se dispone de una amplia evidencia acerca de los efectos de las intervenciones con probióticos en la infancia temprana para reducir el riesgo de enfermedades alérgicas. Varios estudios clínicos han mostrado que la administración de probióticos, tanto a la madre antes del parto como al recién nacido, reduce el riesgo de dermatitis atópica y que la administración de probióticos

Figura 2. Efecto de la suplementación de la fórmula infantil con probióticos en un estudio de niños con dermatitis atópica



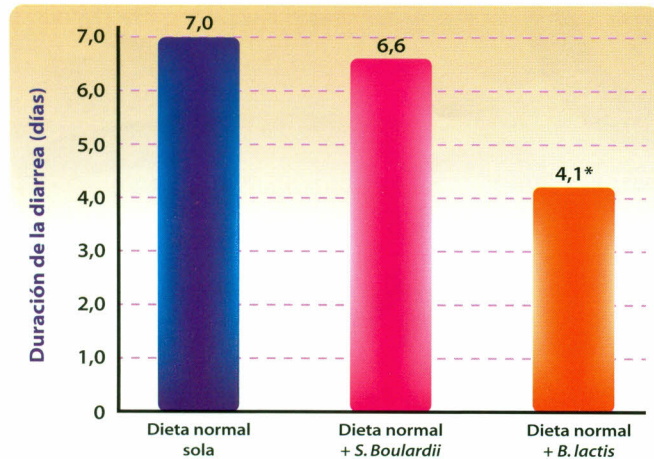
*p = 0,001 frente a los grupos con la fórmula suplementada. Adaptado de [10]

al niño puede reducir las manifestaciones de esta enfermedad^[6]. Por ejemplo, en un estudio clínico, 27 niños con una edad promedio de 4,6 meses y con manifestaciones de dermatitis atópica durante la alimentación exclusiva con leche materna fueron asignados a recibir una fórmula extensamente hidrolizada no suplementada con probióticos, suplementada con *Bifidobacterium lactis* Bb-12 o suplementada con *Lactobacillus GG*^[10]. La severidad de la dermatitis atópica, medida dos meses después del cambio de dieta con el método SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), se redujo significativamente en los grupos que fueron alimentados con la fórmula suplementada con probióticos (**figura 2**)^[10].

Diarrea aguda

El efecto benéfico de los probióticos más ampliamente estudiado ha sido su eficacia en la diarrea aguda^[8]. Por ejemplo, en un estudio clínico, 75 niños de 5 meses a 5 años de edad con diarrea aguda fueron asignados al azar a recibir terapia de rehidratación oral acompañada por reinicio rápido de la alimentación con una dieta normal, una dieta normal más *Saccharomyces boulardii* o una dieta normal más *B. lactis*. Notablemente, la duración de la diarrea fue significativamente menor en el grupo que recibió *B. lactis* que en los grupos dieta normal sola o dieta normal más *S. boulardii* (**figura 3**)^[11]. Además, un metanálisis de 34 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo que evaluaron la eficacia de diferentes probióticos en la prevención de la diarrea aguda en niños y adultos llegó a la conclusión de que su uso reduce el riesgo de diarrea asociada con los antibióticos en 52%, diarrea del viajero en 8% y diarrea de diversas causas en 34%^[11]. En los 12 estudios que evaluaron específicamente la población pediátrica, el uso de probióticos redujo el riesgo de diarrea en 57%^[12]. En

Figura 3. Duración de la diarrea en niños alimentados con una dieta normal sola o con *S. boulardii* o *B. lactis*.



* $p < 0,001$ frente a los grupos con dieta normal sola y dieta normal + *S. boulardii*. Adaptado de [11]

este metanálisis, la eficacia protectora no difirió entre las distintas especies de probióticos utilizadas^[12].

Enterocolitis necrosante

Los probióticos también han mostrado eficacia en la prevención de la enterocolitis necrosante, un trastorno grave del prematuro que se asocia con elevadas tasas de morbilidad. Desde el punto de vista teórico, los probióticos pueden ser benéficos para los prematuros al reducir la carga de patógenos entéricos, mejorar la estructura y la función del intestino, facilitar la nutrición enteral, reducir la dependencia de la nutrición parenteral, mejorar la función de la barrera intestinal y disminuir las posibilidades de sepsis, todo lo cual puede ayudar a prevenir la enterocolitis necrosante^[8]. En un metanálisis de once estudios clínicos aleatorizados y controlados efectuados en prematuros con muy bajo peso al nacer, la suplementación con probióticos demostró una reducción de 65% en el riesgo de enterocolitis necrosante ($p < 0,00001$) y de 58% en el riesgo de mortalidad por enterocolitis necrosante ($p < 0,00001$)^[13].

Conclusiones

La microbiota intestinal normal cumple importantes funciones fisiológicas, nutricionales e inmunológicas, por lo que sus alteraciones aumentan el riesgo de trastornos alérgicos y enfermedades infecciosas. En particular, se sabe que la microbiota intestinal de los niños con trastornos alérgicos es diferente de la de los niños normales y que ésta diferencia cumple un papel importante en el desarrollo del fenotipo alérgico. Por lo tanto, la modulación de la microbiota mediante el uso de probióticos es una de las estrategias terapéuticas más importantes para reducir el riesgo de enfermedades alérgicas. Los probióticos han demostrado que pueden mejorar la función de barrera intestinal, degradar antígenos alimentarios, modular la composición y la actividad de la microbiota intestinal, estimular la producción de IgA secretoria, aumentar la producción de moco y modular la secreción de citocinas, todo lo cual puede traducirse en menor contacto con alérgenos potenciales. En estudios clínicos comparativos, probióticos como *B. lactis* han mostrado que pueden reducir la incidencia y/o la severidad de trastornos pediátricos como la dermatitis atópica, la diarrea aguda y la enterocolitis necrosante.

Referencias

1. Isolauri E. Breast milk immune tolerance for gastrointestinal allergic disease. Presentado en el Cuarto Congreso Mundial de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Noviembre 17 de 2012. Taipéi, Taiwán.
2. Johnson CC, Ownby DR, Zoratti EM, et al. Environmental epidemiology of pediatric asthma and allergy. *Epidemiol Rev.* 2002;24(2):154-75.
3. Walker WA. Diet, Microbiota and Programming of Mucosal Immunity. Presentado en el Cuarto Congreso Mundial de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Noviembre 17 de 2012. Taipéi, Taiwán.
4. Heine RG. The Role of the Gut Microbiota in Both the Etiology and Treatment of Childhood Allergic Disease. Presentado en el Cuarto Congreso Mundial de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Noviembre 17 de 2012. Taipéi, Taiwán.
5. Neu J. Neonatal and Infant Microflora. En: Probiotics in Pediatric Medicine. 1ª Edición. Humana Press. 2009. Capítulo 7.
6. Isolauri E, Rautava S, Salminen S. Probiotics in the development and treatment of allergic disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(4):747-62.
7. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118(2):511-21.
8. Saavedra JM. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(3):351-65.
9. Ouweland AC. Antiallergic effects of probiotics. *J Nutr.* 2007;137(3 Suppl 2):794S-7S.
10. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1604-10.
11. Erdoan O, Tanyeri B, Torun E, et al. The comparison of the efficacy of two different probiotics in rotavirus gastroenteritis in children. *J Trop Med.* 2012;2012:787240.
12. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6):374-82.
13. Deshpande G, Rao S, Patole S, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Meta-analysis Perspective. *Funct Food Rev.* 2011;3(1):22-30.