



Aspectos generales de los probióticos, microbiota e inmunidad

Dra. Ana María Agar Muñoz
Inmunóloga Clínica
Centro Médico Biomer
Clínica Dermacross
Clínica Indisa

Conflictos de interés

Laboratorios Pfizer

Merck P&G

Laboratorios Saval

Laboratorios Chile/TEVA

Faes Farma

Laboratorios HEEL

Allergika

Laboratorios Pasteur

Beiersdorf


Laboratorios Leti-Bago

Laboratorios Axon Pharma

Eurofarma



Temario

- 
1. Definiciones
 2. Mecanismos de acción de probióticos
 3. Rol de la microbiota en la maduración y activación del sistema inmunológico
 4. Eje inmunológico intestino-pulmón e intestino-cerebro
 5. Conceptos de inmunosenescencia
 6. Seguridad de los probióticos en grupos especiales



Definiciones



Definición probióticos FAO/WHO (2001)

“Microorganismos **vivos** que cuando son administrados en **cantidades adecuadas** confieren un **beneficio** en la salud del **huésped**”



Microbioma

El **microbioma** o genoma de la **microbiota** de un organismo es uno de los dos sets de genes que posee este organismo y que codifica para los genes de los microorganismos que alberga en su interior; el otro set codifica para el propio genoma del organismo.

Además, este **microbioma** suele presentar mayor cantidad de genes codificados que el propio genoma; el mejor ejemplo es el ser humano cuyo genoma codifica para aproximadamente 23.000 genes mientras que su **microbioma** codifica para aproximadamente 3 millones de genes.



El micromundo pre-pro-simbiótico

- **PRObióticos:** Microorganismos vivos. Después de la ingestión de cierto número ejercen beneficios sobre la salud más allá de la nutrición básica natural *
- **PREbióticos:** Ingredientes alimenticios .Afectan beneficiosamente, estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad de una o un número limitado de bacterias benéficas en el colon, que tiene la propiedad potencial de mejorar la salud del huésped**
- **SIMbióticos:** Mezcla de **probióticos y prebióticos:** Benefician la salud del huésped Mejorando la sobrevivencia e implantación de suplementos dietarios microbianos vivos en el tracto gastrointestinal estimulando selectivamente el crecimiento y/o activando el metabolismo de una o un número limitado de bacterias que benefician la salud y mejoran el bienestar del huésped.***

*(Guarner, and Schaafna, GJ. Probiotics International J. Food Microbiol., 39, 237-238, 1998).

** (Gibson, G. and Roberfroid, M. Dietary modulation of human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics, J. Nutr. 125, 1401-1412, 1995).

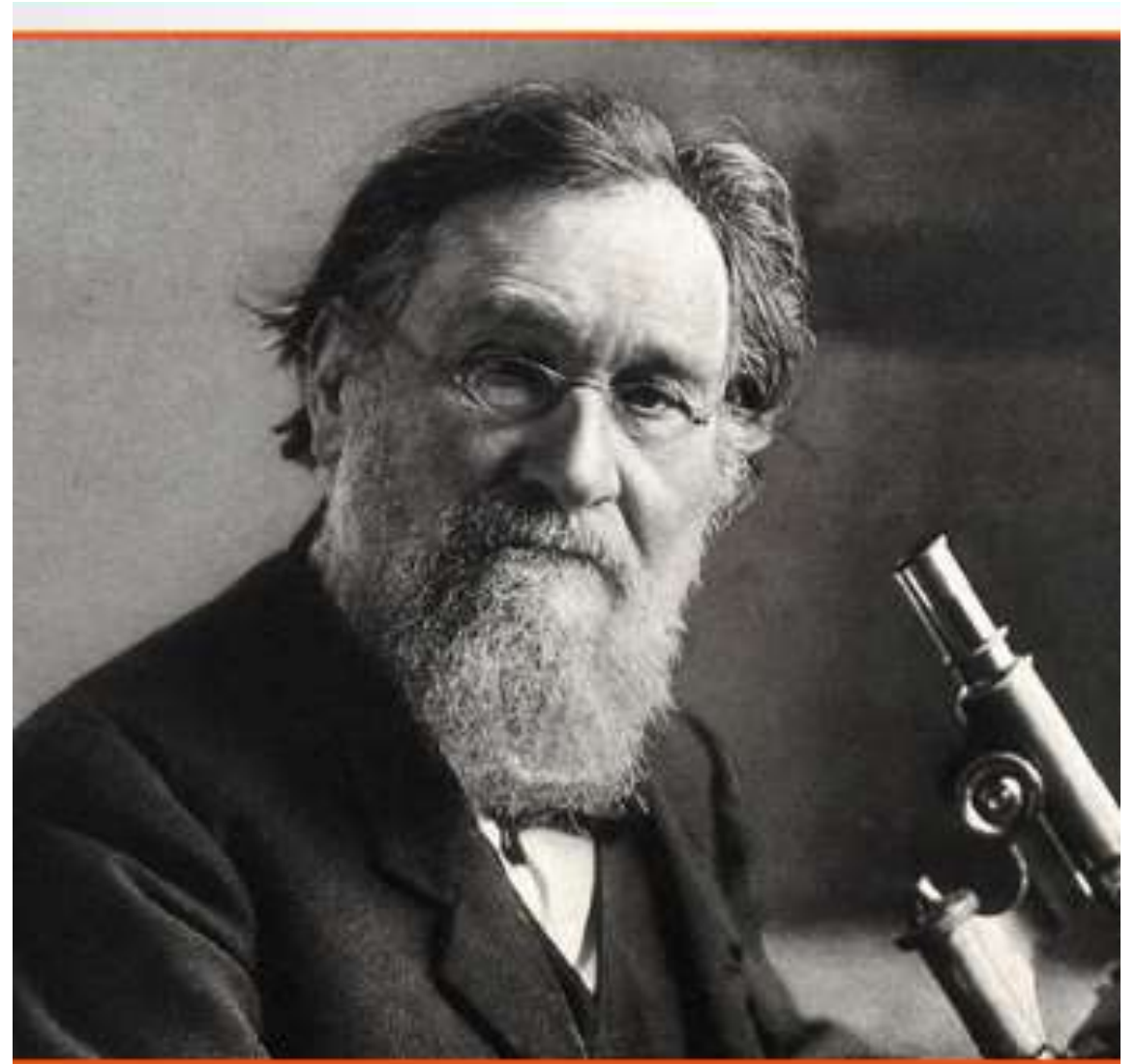
*** (Gibson, G. and Roberfroid, M. Dietary modulation of human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics, J. Nutr. 125, 1401-1412, 1995).

Reseña histórica

Versión persa del viejo testamento (Génesis 18:8) "Abraham atribuía su longevidad a consumo de "Sour milk"

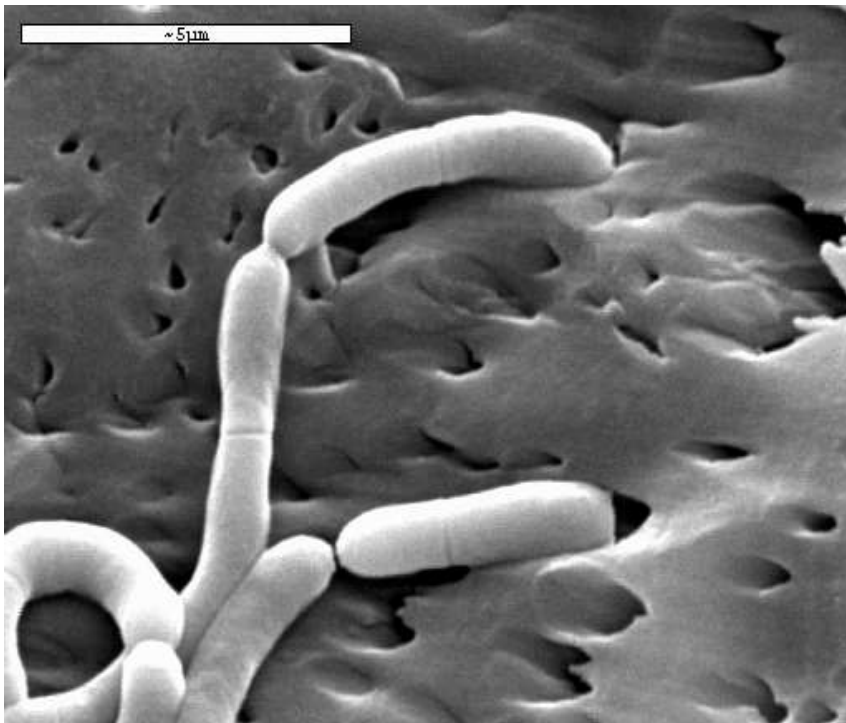
Plinius el historiador romano en el 76 A.C recomendaba la administración de productos lácteos fermentados para tratar la gastroenteritis.

Con el advenimiento de la ERA microbiológica algunos investigadores como Carré, Tissier y Metchnikoff atribuían tales efectos sobre la salud a cambios en el balance microbiano intestinal

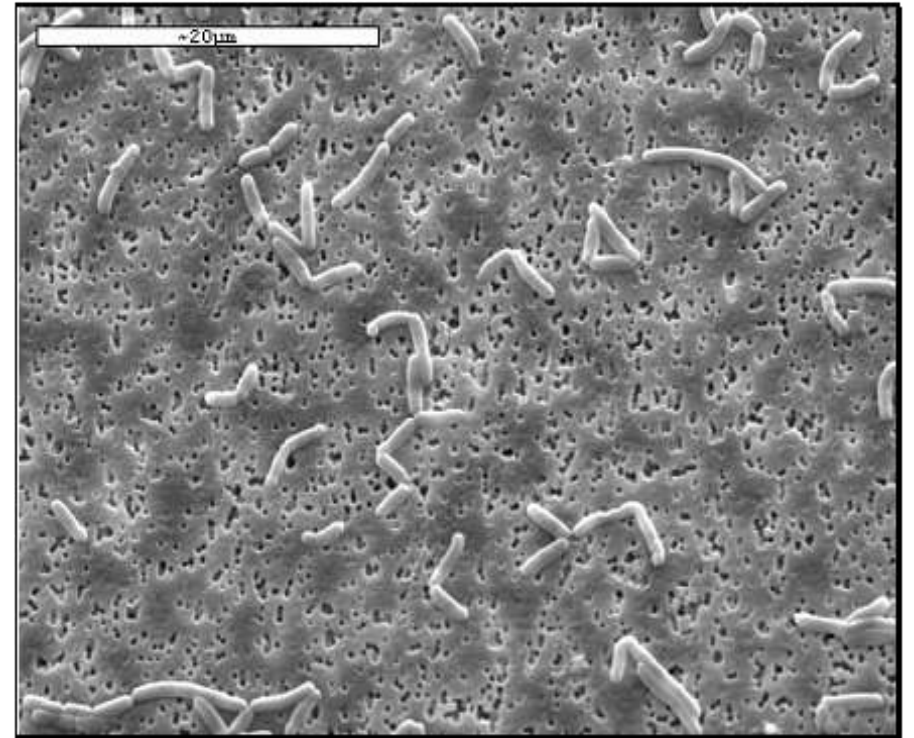


Ellie Metchnikoff

Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908



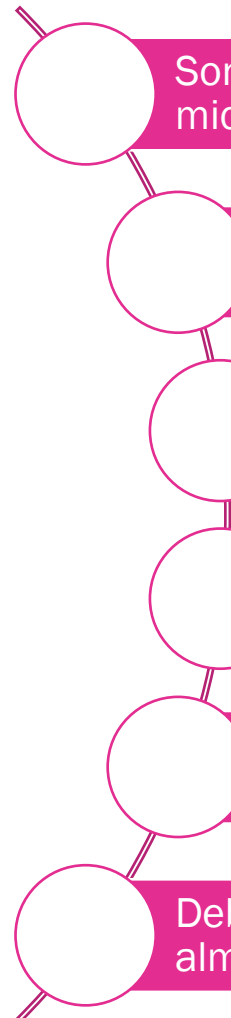
Lactobacillus bulgaricus



Lactobacillus casei defensivus

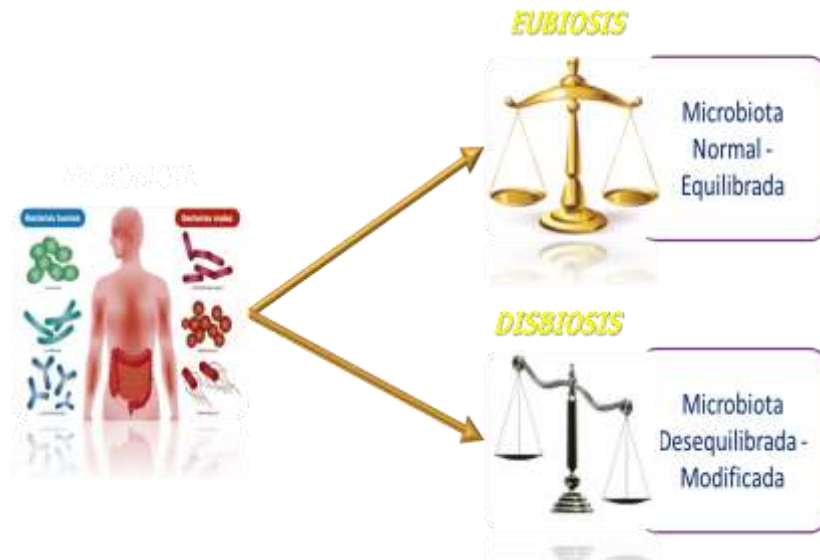


Características de los Probióticos

- 
- 1. Son microorganismos y compuestos que participan en el balance y desarrollo microbiano intestinal
 - 2. No deben ser patógenos
 - 3. Deben estar vivos durante su tránsito por el intestino delgado y colon, desarrollándose allí
 - 4. Deben tener buena capacidad de adherencia al epitelio intestinal
 - 5. Deben existir naturalmente en la flora intestinal humana
 - 6. Deben mantener su actividad y viabilidad a lo largo del proceso de fabricación y almacenamiento

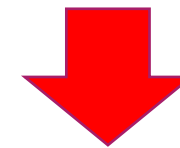
Microbiota / Microflora

- La microbiota es el conjunto de microorganismos vivos que establecen una relación simbiótica con nuestro organismo y que cumplen diversas funciones para la salud
- La microbiota intestinal es el nombre correcto, vigente y actual de lo que antes denominábamos flora intestinal.
- La microbiota se encuentra en varias partes del cuerpo: boca, tracto digestivo, genitales, uñas, etc., es por ello que para referirse a los microorganismos que viven específicamente en el intestino se señala microbiota intestinal.



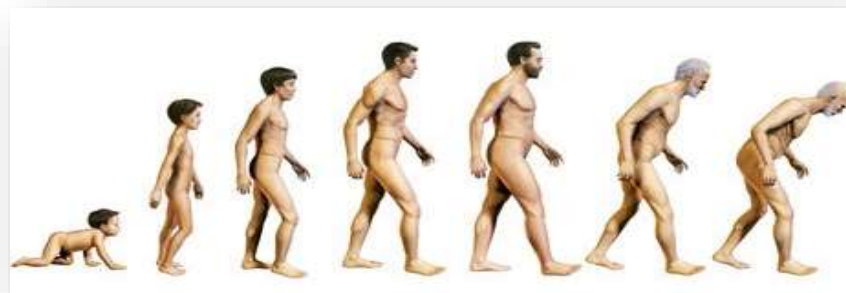
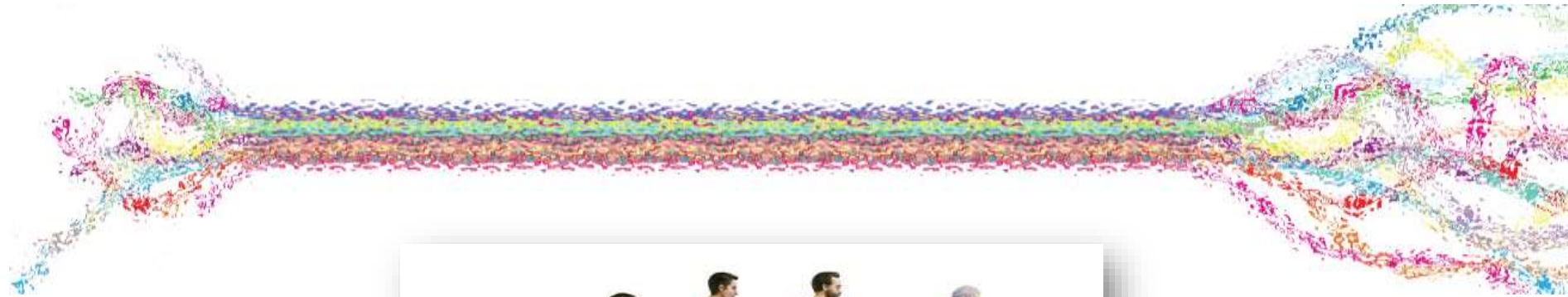
La microbiota puede estar equilibrada (**EUBIOSIS**) o desequilibrada (**DISBIOSIS**).

Para retornar a ese equilibrio



PROBIOTICOS

Microbioma a lo largo de la vida



Formula

More complex
B. fragilis
E. coli
C. difficile



Breast

Bifidobacterium
Ruminococcus



Stable core genome

Bacteroides
Clostridium
Ruminococcus
Eubacterium
Parabacteroides
Bifidobacterium
Lactobacillus


Dorea
Alistipes
Collinsella
Lachnospira
Roseburia
Faecalibacterium
Akkermansia

Old age


↑
Fusobacterium
Clostridium
Eubacterium
Facultative anaerobes

↓
Bacteroides
Bifidobacterium
SCFA


Lactobacilos	Bifidobacterias	Otros
L . acidophilus (LA5)	B. adolencentis	Enterococcus faecalis
L . acidophilus La-14 ^(R)	B. animalis	Enterococcus faecium
L . acidophilus NCFM [®]	B. bifidum	Lactococcus lactis
L . crispatus	B. breve	Sreptococcus thermophilus
L . johnsonii (LA1)	B. infantis	Propinibacteria
L . gasseri	B. lactis HN019 ^(R)	E.coli (nissle 1917)
Grupo L acidophilus	B. lactis Bi-07 ^(R)	Soirikactibact. Inulinus
Grupo L.casei	B. longum	Saccharomyces boulardii
L . (para)casei		
L. rhamnosus (LGG)		
L. rhamnosus HN001 ^(R)		
L reuteri		
L. plantarum		



LACTOBACILLI



BIFIDOBACTERIA



ESCHERICHIA COLI



Los beneficios de los Probióticos son “Cepa” específicos y no pueden ser extrapolados unos a otros

“Las recomendaciones del uso de probióticos, especialmente en la práctica clínica, deben vincular las cepas específicas con los beneficios declarados, basado en los estudios en humanos”

Guía mundial de la WGO Probióticos y prebióticos 2017



Cepa Especificidad

- Identificación de las cepas para fenotipo y genotipo medidos por género, especie, cepa



Género

- Lactobacillus*
- Bifidobacterium*
- Lactobacillus*

Especie

- rhamnosus*
- animalis*
- reuteri*

Cepa

- ATCC 53103
- BB 12
- DSM 17938

Grados de Desarrollo de Disbiosis

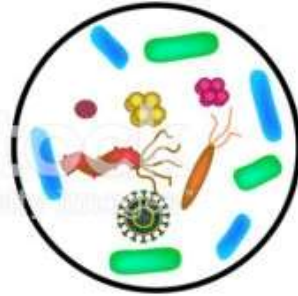


Normal



1

REDUCTION IN THE AMOUNT OF NORMAL ANAEROBIC MICROFLORA



2

AN EVEN GREATER DECREASE IN THE AMOUNT OF NORMAL ANAEROBIC MICROFLORA

COLONIZATION OF THE PATHOGEN MICROFLORA



3

SIGNIFICANT DECREASE IN THE AMOUNT OF ANAEROBES

ACTIVE REPRODUCTION OF AEROBES AND FUNGAL MICROFLORA



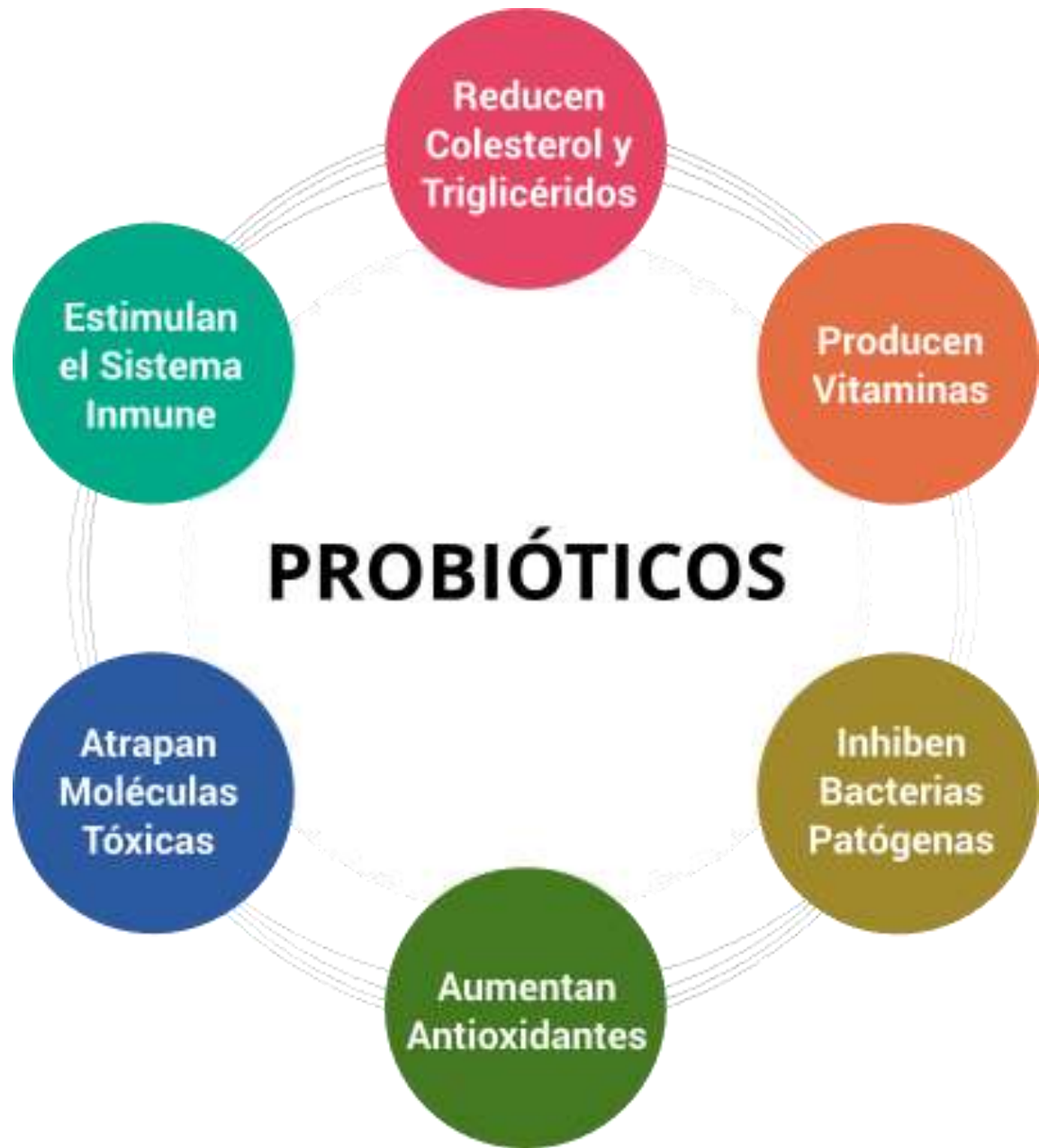
4

BIFIDOBACTERIA AND LACTIC ACID BACTERIA DECREASED DRAMATICALLY

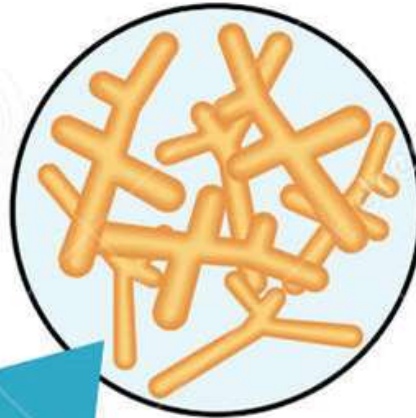
ACTIVE REPRODUCTION OF AEROBES AND FUNGAL MICROFLORA



Mecanismos de acción de probióticos

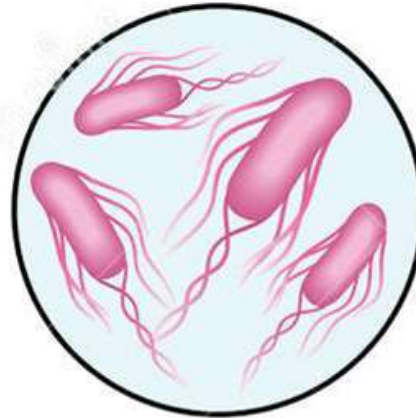


Good and Bad Bacterial Flora



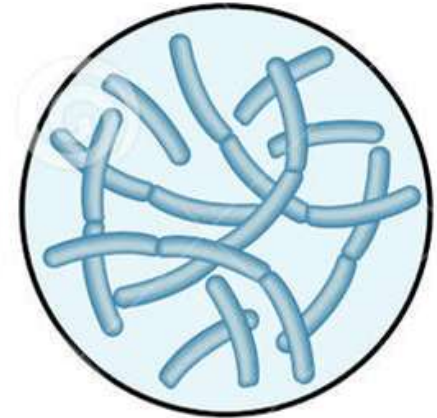
BIFIDOBACTERIA

The various strains help to regulate levels of other bacteria in the gut, modulate immune responses to invading pathogens, prevent tumour formation and produce vitamins.



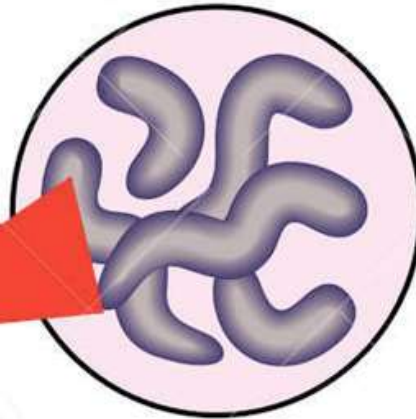
ESCHERICHIA COLI

Several types inhabit the human gut. They are involved in the production of vitamin K2 (essential for blood clotting) and help to keep bad bacteria in check. But some strains can lead to illness.



LACTOBACILLI

Beneficial varieties produce vitamins and nutrients, boost immunity and protect against carcinogens.



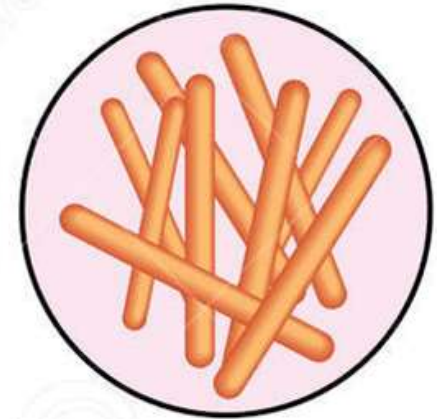
CAMPYLOBACTER

C. jejuni and C. coli are the strains most commonly associated with human disease. Infection usually occurs through the ingestion of contaminated food.



ENTEROCOCCUS FAECALIS

A common cause of post-surgical infections.



CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Most harmful following a course of antibiotics when it is able to proliferate.

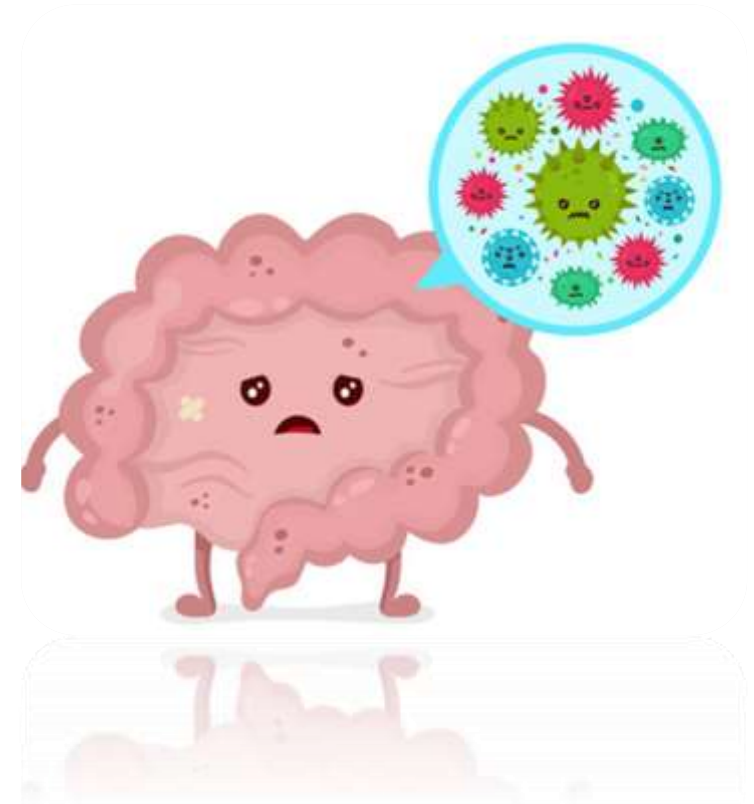
GOOD

BAD

Disbiosis Intestinal

Principales Causas que llevan a esta alteración de la Flora

- Baja Ingesta de frutas y verduras
- Exceso de proteína animal
- Mal uso de antibióticos
- Obesidad y sobrepeso
- Baja ingesta de fibra
- Estrés





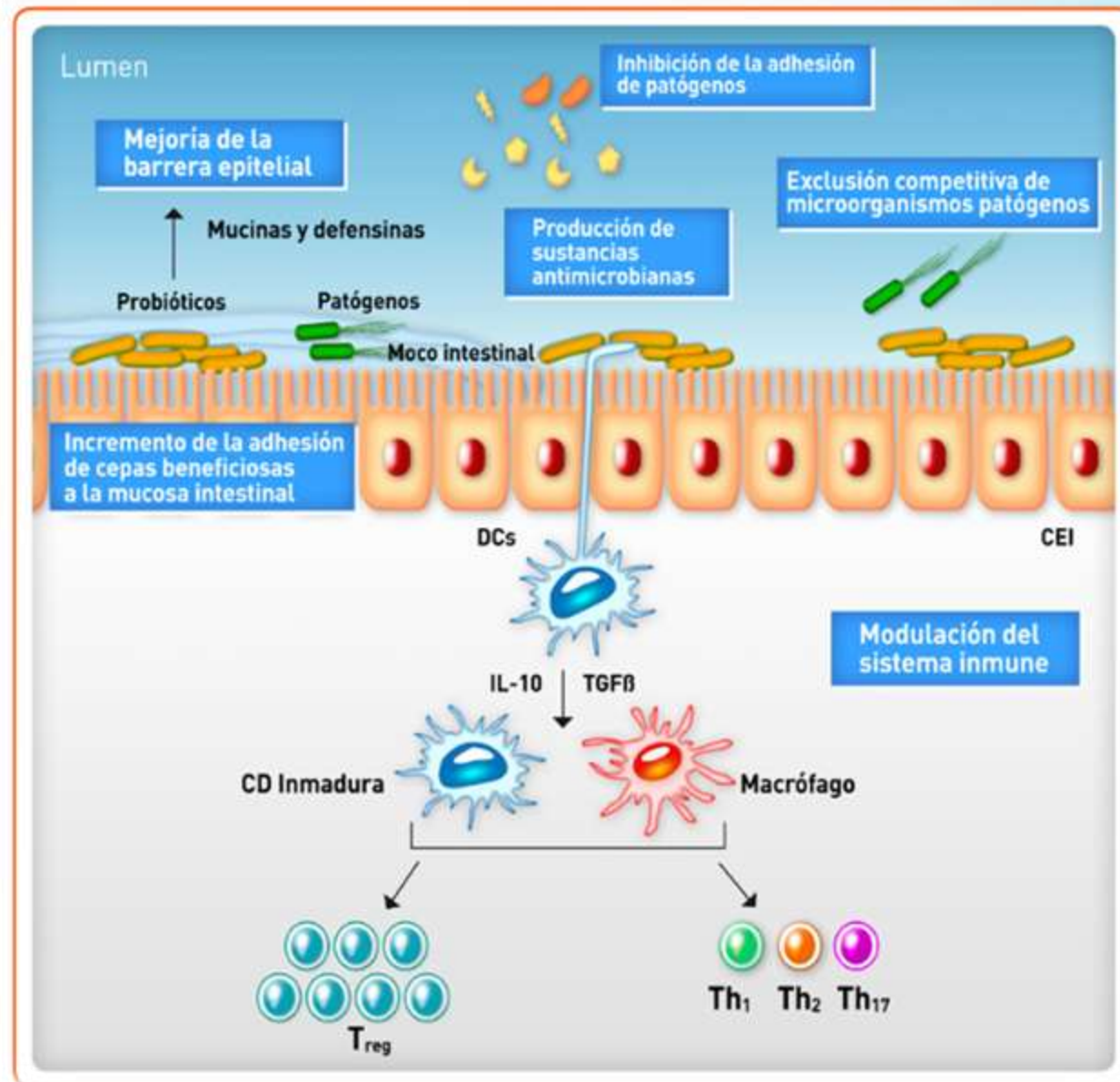
Rol de la microbiota en la maduración y activación del sistema inmunológico



Efectos de los probióticos sobre el sistema inmune

- Aumento de la proliferación en órganos del sistema inmune (Placas de Peyer, bazo)
- Estimulación de los fagocitos/macrófagos, células NK, linfocitos T colaboradores
- Aumento de la liberación de citoquinas (IFN gamma, IL-12, IL-10, IL-1 alfa)
- Desplazamiento en el equilibrio Th1/Th2
- Aumento de la producción de anticuerpos específicos, IgA y niveles IgG
- Aumento de la resistencia y supervivencia durante la coadministración de virus, toxinas y bacterias

Mecanismos de interacción de los Probióticos con las células del sistema inmune son diversos



Probióticos: efecto sistémico sobre la inmunidad del huésped

1 INMUNIDAD INESPECÍFICA^(2,21)



Primera línea de defensa contra muchos microorganismos y virus invasores

ACTIVACIÓN
Fagocitos

Asesinos naturales

Mejorar la resistencia contra patógenos intestinales ⁽⁵⁻⁷⁾

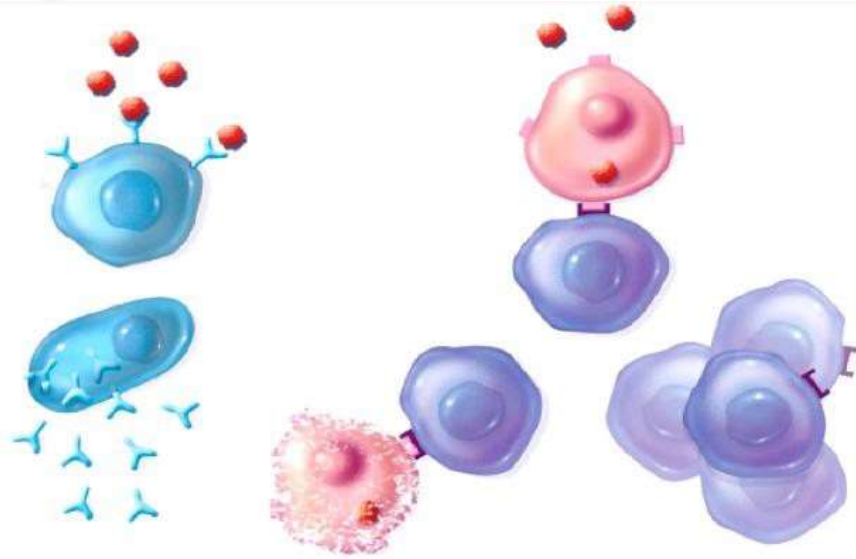
Intestino

Disminuir el número de patógenos ⁽⁷⁾

Pulmón

Probióticos: efecto sistémico sobre la inmunidad del huésped

2 INMUNIDAD ESPECÍFICA



Modulación de la inmunidad adaptativa

Aumento de la producción de anticuerpos

Modulación de la producción de citoquinas por las células epiteliales (2)

Generación de células dendríticas reguladoras y células T

Inducir citoquinas antivirales

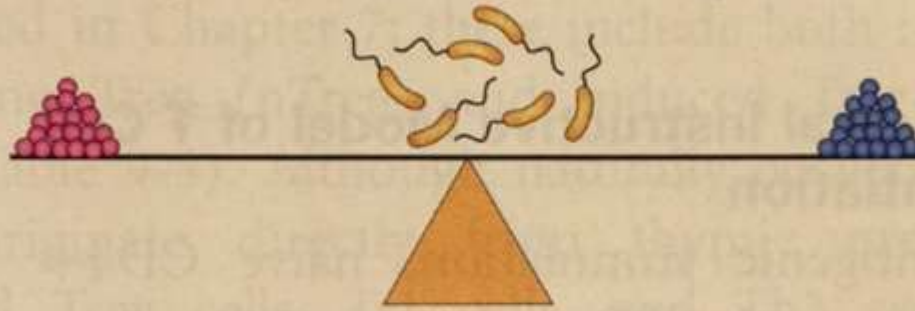
Modular la inmunidad de la mucosa respiratoria

Immunologic equilibrium

Pro-inflammatory cytokines

Commensal bacteria

Anti-inflammatory cytokines

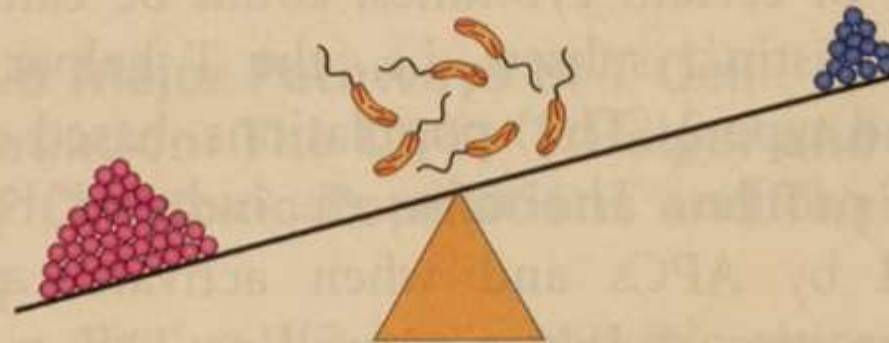


Immunologic disequilibrium

Pro-inflammatory cytokines

Pathogenic bacteria

Anti-inflammatory cytokines



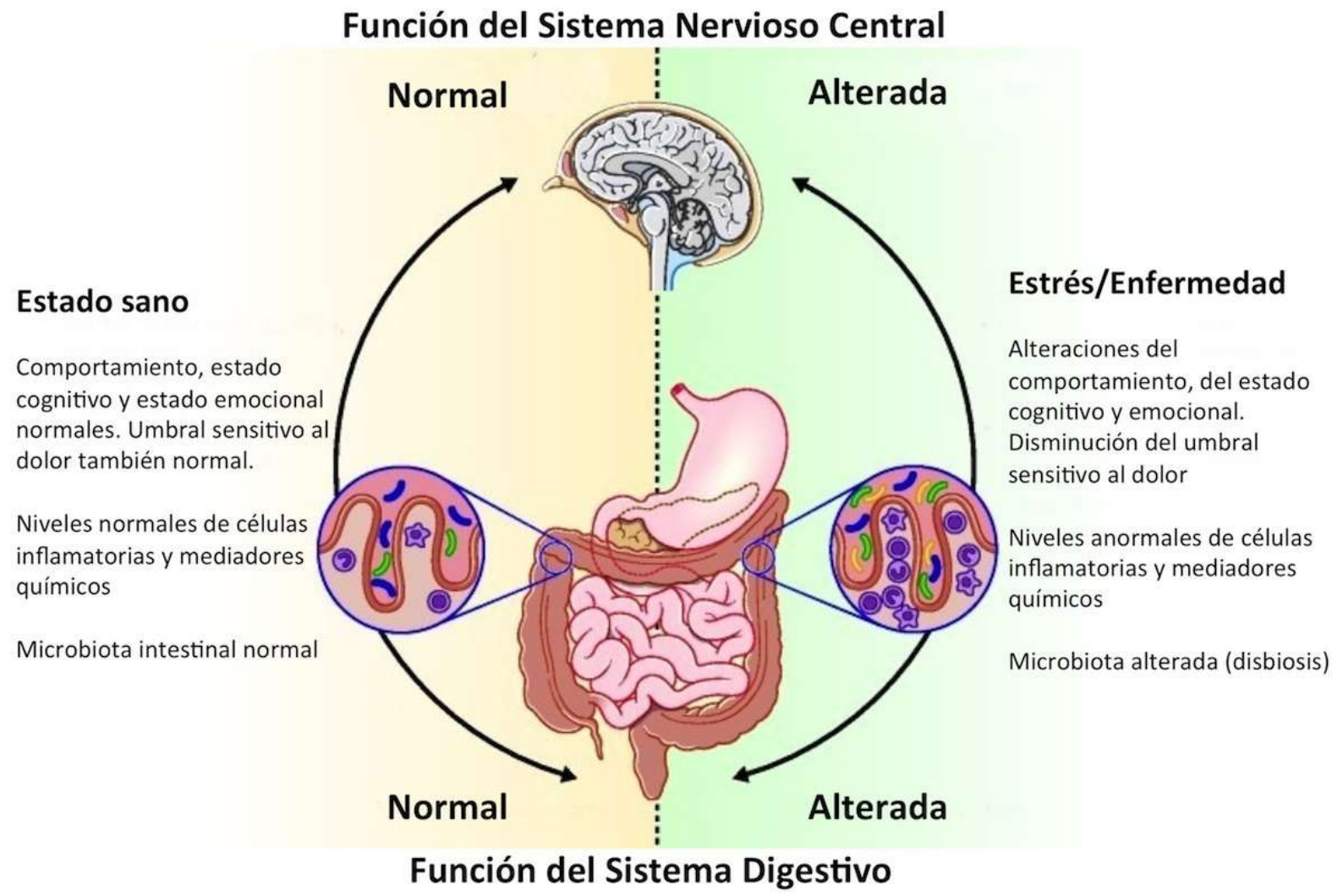


Beneficios ofrecidos por los probióticos: disminución de riesgos

- Incrementan la resistencia al establecimiento de infecciones por organismos potencialmente patógenos en el intestino
- Disminuyen la duración de la diarrea (ej. asociada a antibióticos, infecciones del viajero, Clostridium difficile)
- Reducen la intolerancia a la lactosa (promoción de la digestión de la lactosa intestinal)
- Incrementan del valor nutricional (mejor digestión, incremento de la absorción de vitaminas y minerales).
- Regulan la motilidad intestinal (constipación, síndrome del intestino irritable – SII / IBS)
- Mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal



Eje inmunológico intestino- pulmón e intestino-cerebro



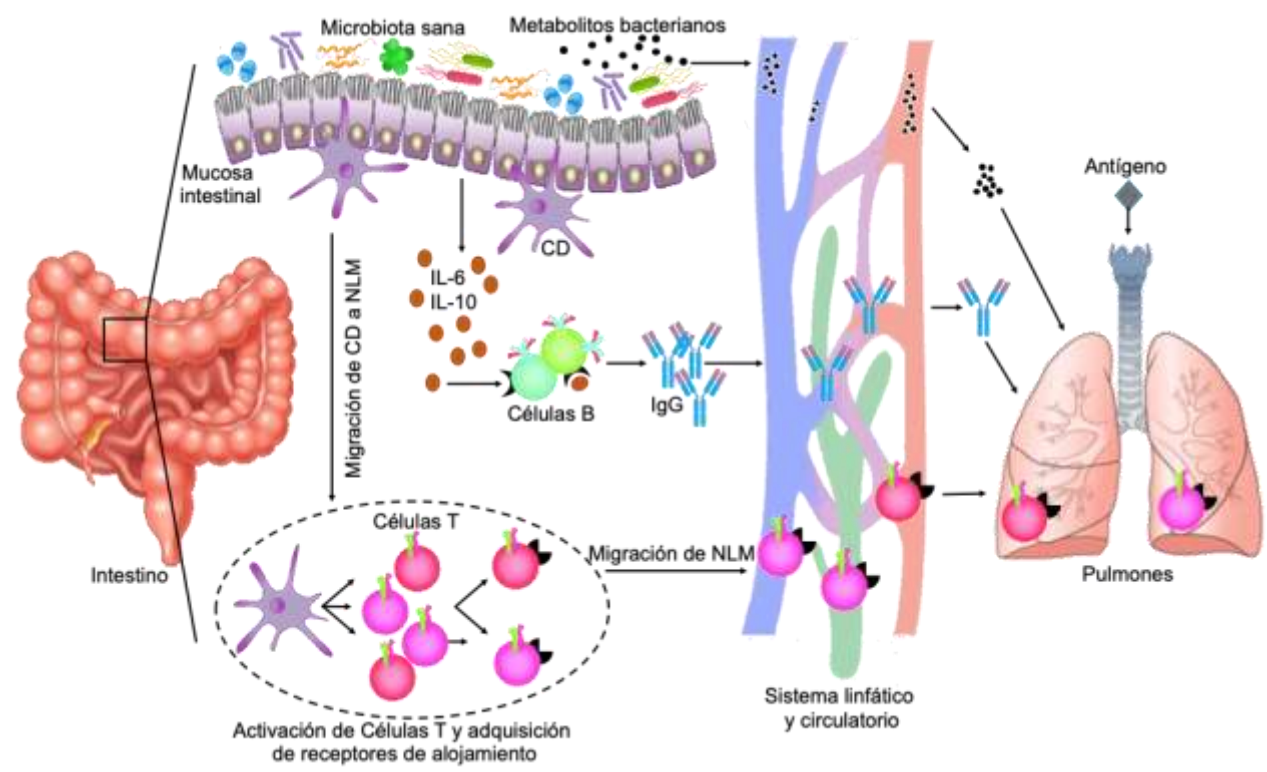
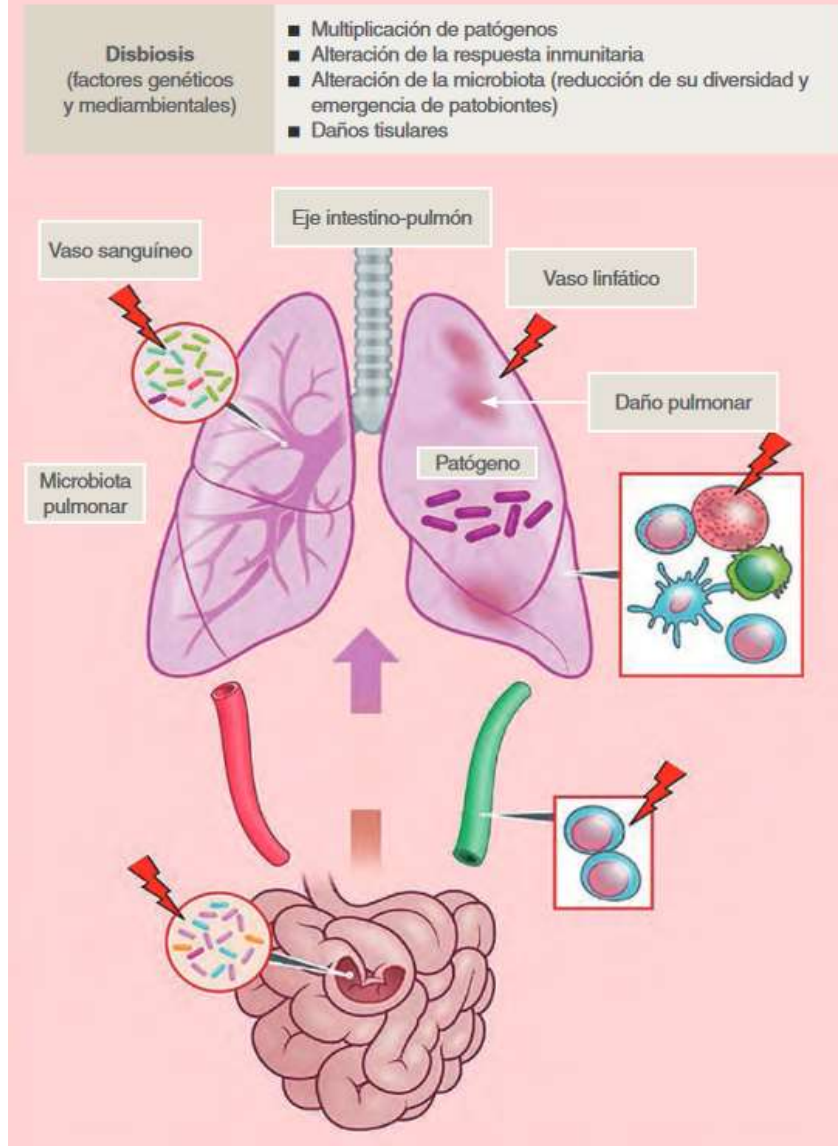
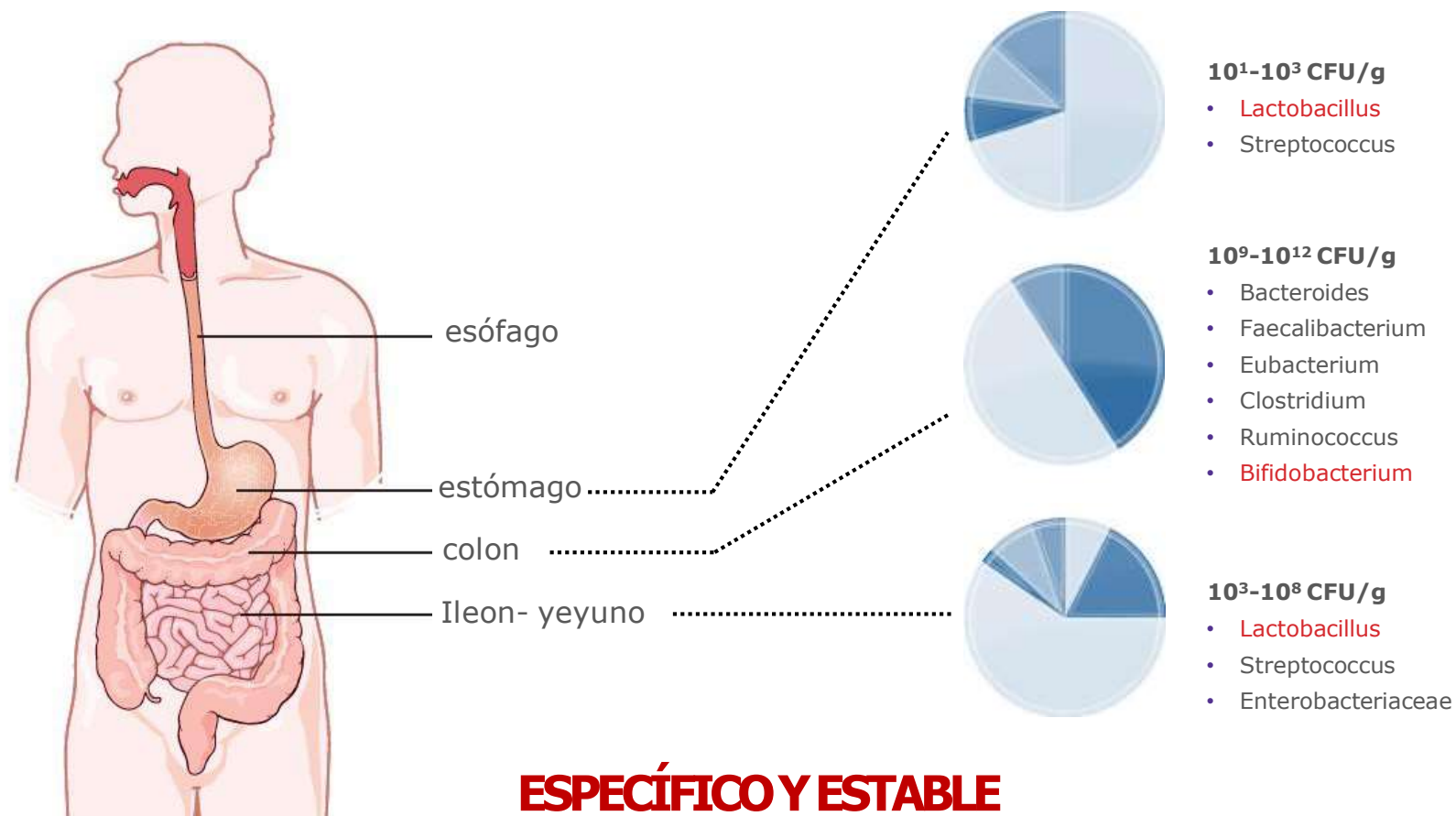


Figura 2. Mecanismo de comunicación del eje intestino-pulmón ante la ocurrencia de disbiosis de la microbiota intestinal, que ocasiona un daño a nivel pulmonar.



¿Qué es la microbiota intestinal?

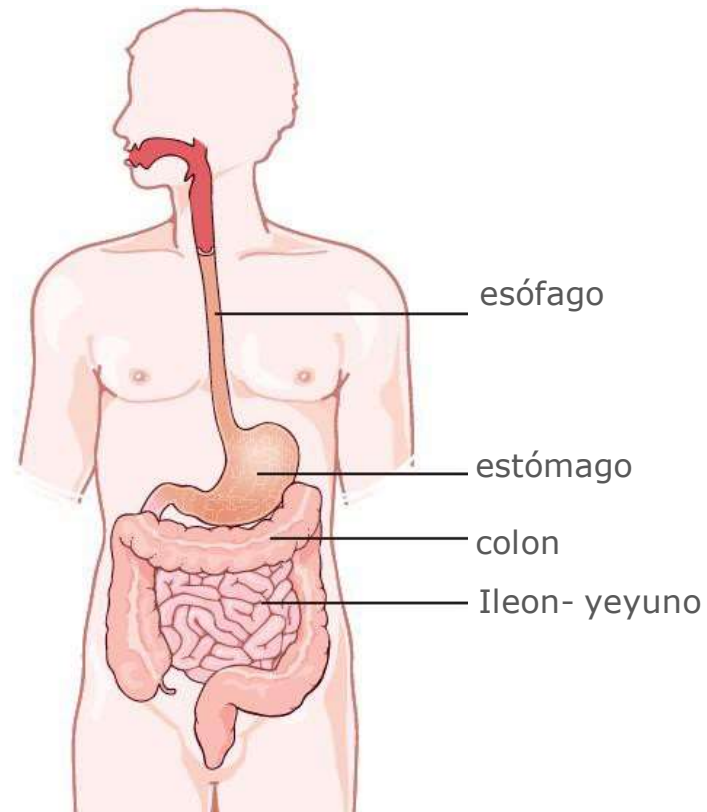
MICROBIOTA INTESTINAL : microorganismos (bacterias, virus, levaduras) en el intestino anteriormente llamado «flora intestinal»



**ESPECÍFICO Y ESTABLE
PARA CADA INDIVIDUO (1,2,3)**

¿Qué es la microbiota intestinal?

MICROBIOTA INTESTINAL: microorganismos (bacterias, virus, levaduras) en el intestino anteriormente llamado «flora intestinal»



10¹⁴ bacterias
1000 especies⁽²⁻⁸⁾

10 veces el número de las células humanas

1 a 2 kg de peso corporal

PRINCIPALMENTE EN LA PARTE DISTAL DEL ÍLEON Y EN EL COLON

(1,2,4)

Intestino y Mucosa intestinal

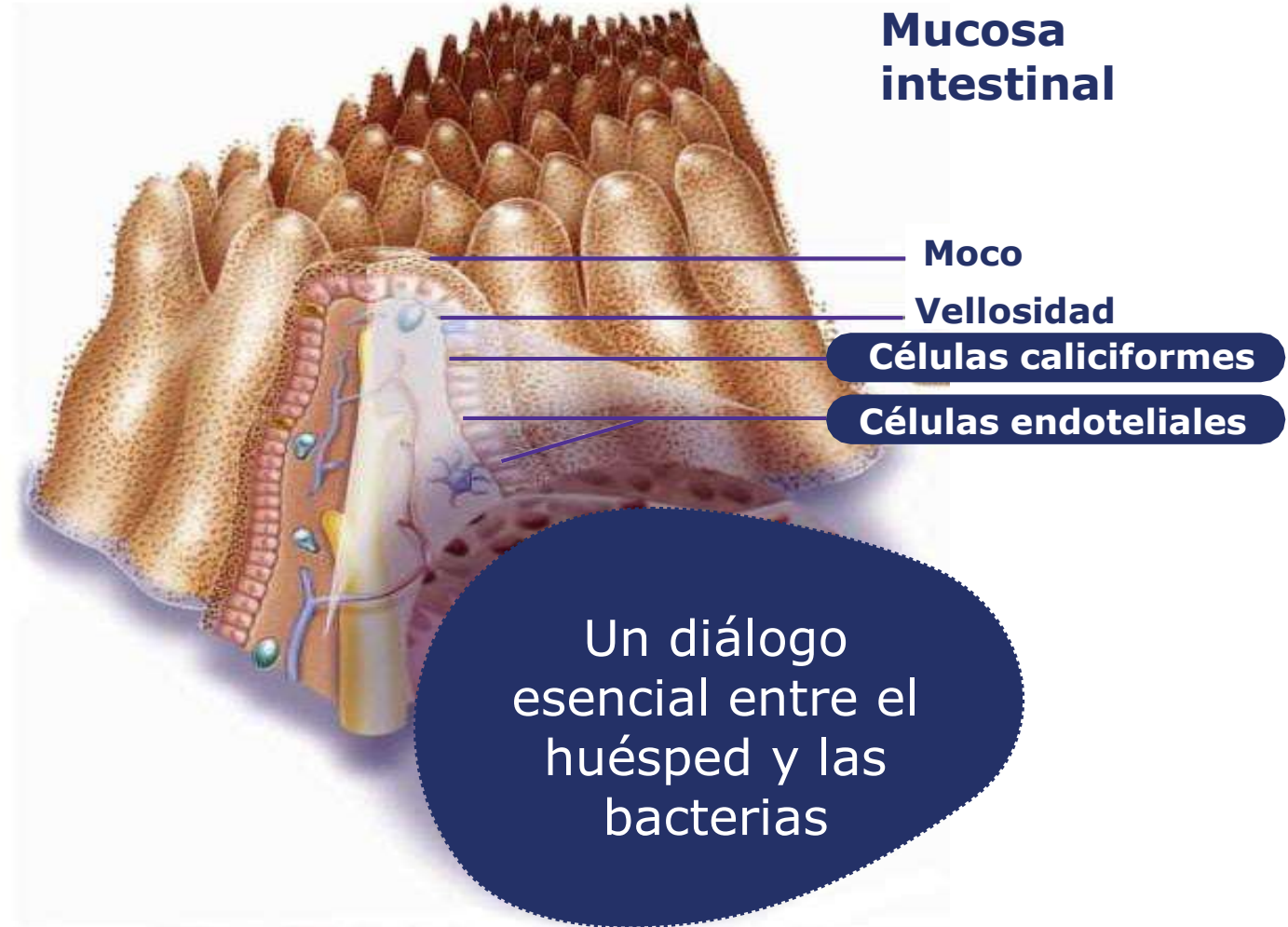
GALT*
1er órgano inmune en el cuerpo
(4,5)

* GALT: tejido linfoide asociado al intestino

70%
De las células inmunes (4,5)

« **Cerebro pequeño** »

Sistema nervioso entérico



Microbiota intestinal: un papel esencial en las principales funciones del cuerpo

Funciones protectoras e inmunes ⁽⁶⁾

- Desarrollo y modulación del sistema inmune
- Función de barrera



Funciones metabólicas ⁽⁸⁻¹¹⁾ Producción de energía

- Fermentación de carbohidratos no digeribles
- Síntesis de vitaminas del grupo B y vitamina K
- Absorción de nutrientes, vitaminas y minerales

Eje cerebro-intestino ⁽⁷⁾

- Comunicación entre los centros cerebrales cognitivo-emocionales y las funciones intestinales periféricas



Microbiota Intestinal

- En los adultos la composición de especies parece ser muy estable en un individuo en el tiempo
- En contraste la microbiota del recién nacido cambia rápidamente en las primeras semanas de vida y no refleja patrones adultos hasta los 2 años de vida.
- La microbiota intestinal de los infantes sería entonces mas susceptible de manipulación usando suplementación con probióticos en comparación a las de los adultos.

El tipo de parto tiene gran impacto en la adquisición de las bacterias intestinales incluso más allá del periodo neonatal



Microbios vaginales: lactobacilos

Microbio responsable del yogur

Los microorganismos derivados de la vía vaginal conducen a la producción de citoquinas específicas, que promueven el desarrollo normal del sistema inmunológico



Microbios de la piel, como el staphylococcus

Responsable de forúnculos y otras infecciones

Mayor riesgo de alergias, rinitis, enfermedad celiaca y otros padecimientos

Lactancia Materna y microbiota

La lactancia materna, en lugar de la introducción de alimentos sólidos, es el factor principal en el desarrollo de una microbiota similar a la de un adulto»

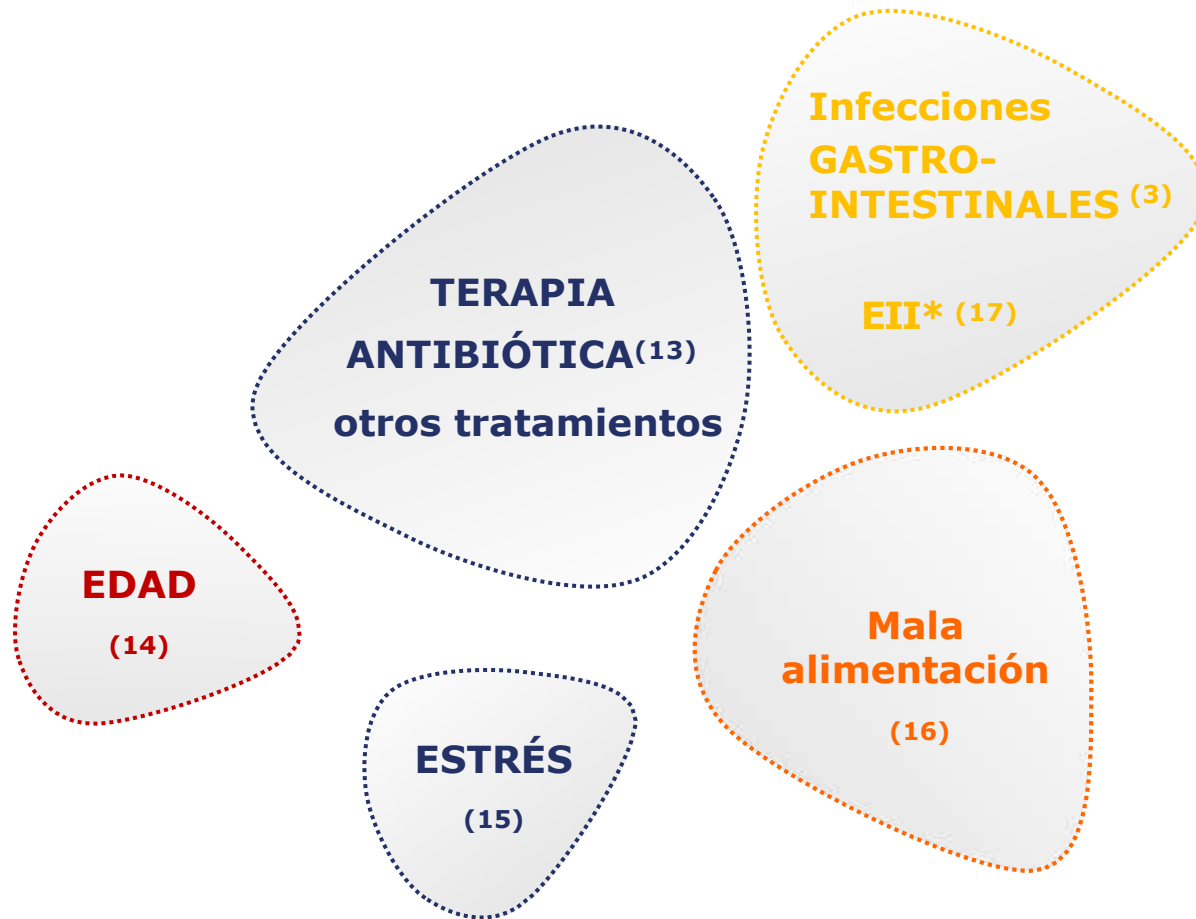


<1%
Bacterias Ácido Lácticas

60-90%
Bifidobacterias

¿Cuáles son los principales factores de la disbiosis intestinal?

LA VIDA DIARIA PUEDE CAUSAR DESEQUILIBRIO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL



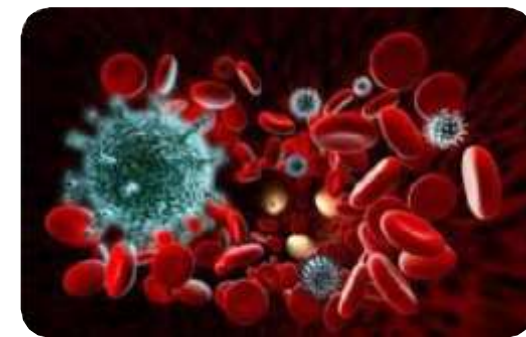
*EII: *Enfermedad Intestinal Inflamatoria*



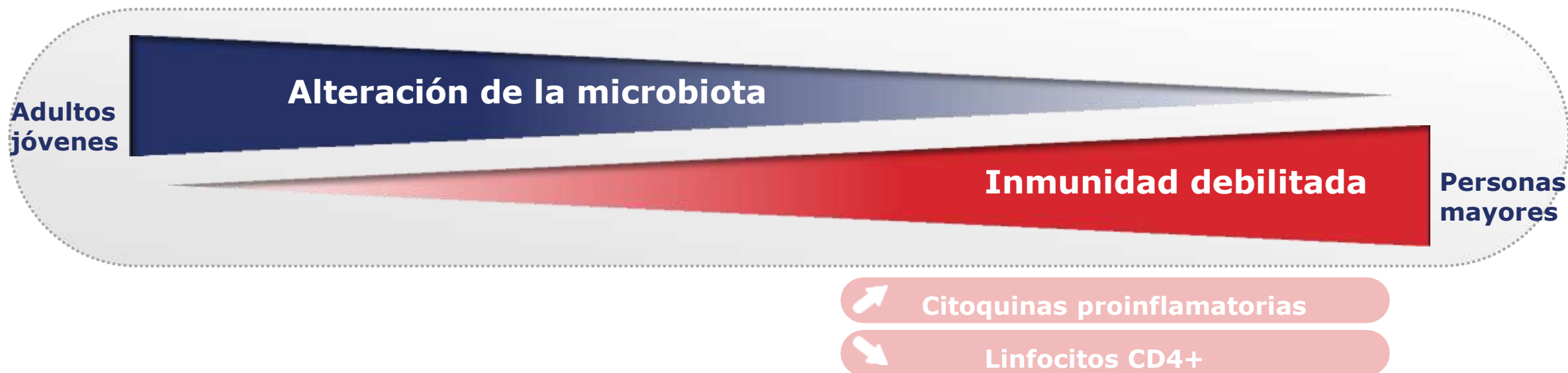
Conceptos de inmunosenescencia

Microbiota intestinal, probióticos y envejecimiento

Evolución del sistema inmune en el envejecimiento
Inmunosenescencia o "Inflamación" (52-54)



**MODIFICACIÓN DEL SISTEMA INMUNE CORRELACIONADO
CON LA EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA**



Microbiota intestinal, probióticos y envejecimiento

Alteración de la microbiota  Inmunosenescencia

Estado nutricional degradado (55)



Marcadores de inflamación (55)

Mayor riesgo de comorbilidad (55)

Aumento de la fragilidad (55, 57)



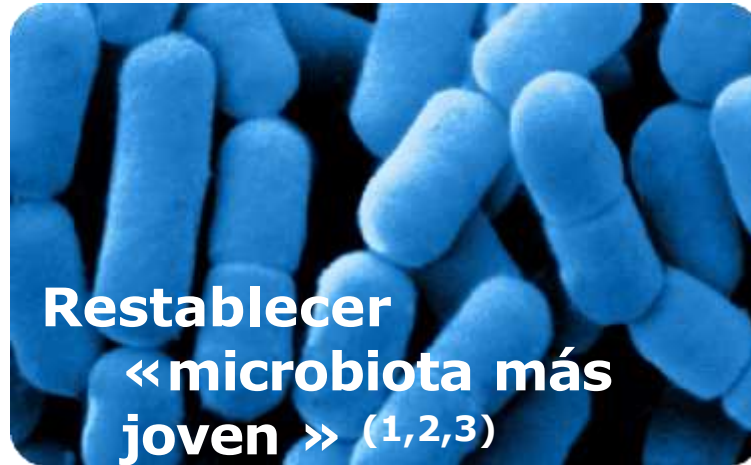
Aumento de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas y crónicas

Reducción de la eficacia de las vacunas⁽⁵⁷⁾

Probióticos y envejecimiento

Probióticos

PERSONAS MAYORES



Mejorar la
inmunocompetencia (58)

Reforzar la
vitalidad

Reducción del riesgo
de infección (59)

Menos resfrío (2,6 veces))

Menos
inflamación (60)

Producción de AGCC (28,29,30)

Producción de vitaminas (30)

Facilitar nutrientes, vitaminas y minerales
absorción (9,11,32)



Seguridad de los probióticos en grupos especiales



Conceptos de seguridad

- Los probióticos son organismos viables y por tanto es factible que puedan infectar al huésped
- Históricamente los datos indican que [lactobacilos y bifidobacterias](#) administrados a alimentos o cápsulas son seguros para uso humano
- Precaución uso en individuos [severamente debilitados, inmunocomprometidos o con sangrado intestinal](#) patógenos oportunistas



Dra. Ana María Agar Muñoz

a_agar@hotmail.com