

## Microbiota autóctona

La microbiota engloba a la comunidad de microorganismos vivos pertenecientes a un nicho ecológico determinado, normalmente en la piel y en la superficie de las mucosas. La microbiota es esencial para la vida de los organismos superiores hasta el punto de que esta no sería posible en su ausencia. Por tanto, generalmente la relación es beneficiosa para los dos socios de la simbiosis, aunque puede convertirse en parasitaria si concurren circunstancias especiales.

**MARÍA ROSARIO BELTRÁN DE HEREDIA**

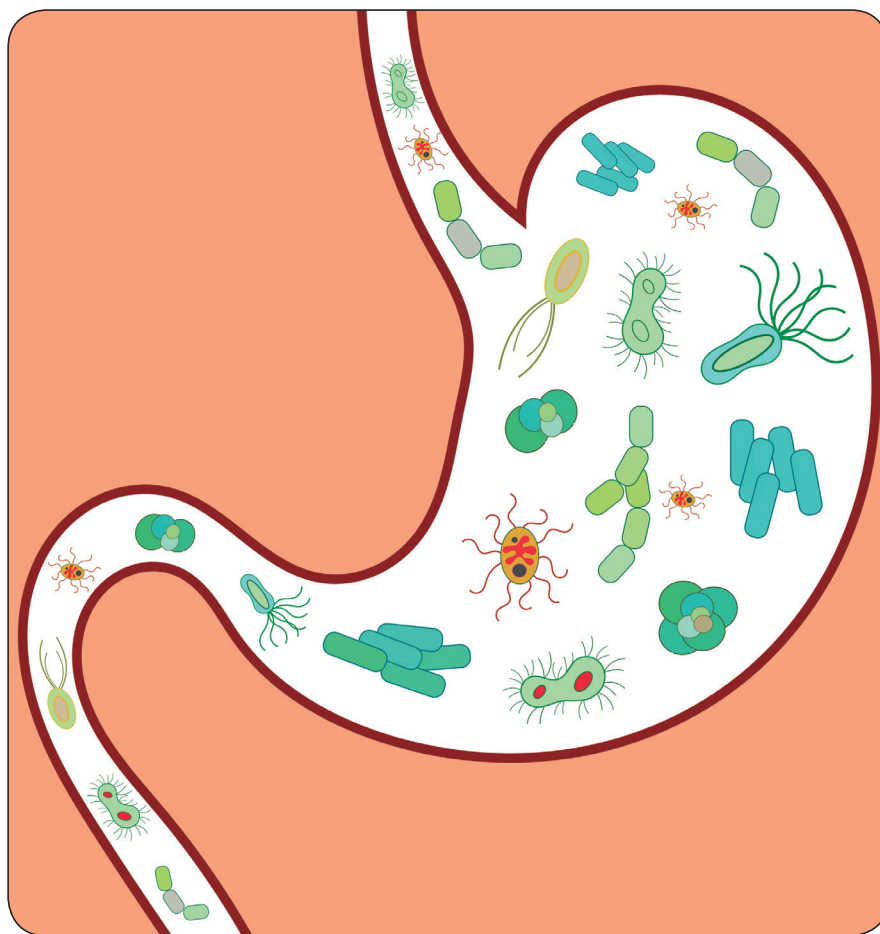
Licenciada en Farmacia y máster en Nutrición

### ¿Qué es la microbiota autóctona?

El término *microbiota* (antes se llamaba *flora*) engloba a la comunidad de microorganismos vivos pertenecientes a un nicho ecológico determinado, normalmente en la piel y en la superficie de las mucosas. En ella existen especies estables y otras transeúntes. La microbiota es esencial para la vida de los organismos superiores hasta el punto de que esta no sería posible en su ausencia; por tanto, la relación es, generalmente, mutualista (beneficiosa para los dos socios de la simbiosis). Ahora bien, la simbiosis puede convertirse en parasitaria si concurren circunstancias especiales, principalmente disfunciones de la respuesta inmunitaria.

El conocimiento de la existencia de una microbiota asociada a nuestro organismo es muy antiguo. Así, en la década de 1880 Theodor Escherich realizó extensos estudios sobre la microbiota de las heces y su relación con la fisiología de la digestión, mientras que Albert Döderlein descubrió, en 1892, los lactobacilos vaginales y su papel preponderante en la protección de esta cavidad frente a las infecciones.

Hacia el año 2000 se inició el uso de las denominadas *técnicas genotípicas de identificación*. En este caso, el trabajo se centra en determinados genes que son universales en un grupo microbiano y



cuya secuencia aparece conservada en las distintas especies del grupo.

El ejemplo más representativo de gen universal es el correspondiente al ARN

ribosómico 16S (16S rRNA), que se encuentra en la subunidad menor del ribosoma de la célula bacteriana, pero que no aparece en ningún otro tipo de organismo.

Esta metodología ha permitido establecer, por ejemplo, que la diversidad bacteriana del intestino grueso es unas veinte veces mayor que la que se había detectado con los métodos fenotípicos usados anteriormente y se han armonizado los datos de abundancia obtenidos mediante recuento de bacterias viables con los resultantes del contaje microscópico, que los sobrepasaban en, al menos, un orden de magnitud.

También se han descubierto microorganismos pertenecientes a especies no descritas previamente como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* y *Roseburia intestinalis*, que nos ofrecen una visión mucho más completa de nuestro propio microcosmos. Cada uno de los componentes de la microbiota autóctona presenta un genoma peculiar, de manera que el conjunto de los genes de todos los organismos que habitan en un ambiente concreto constituye el microbioma del mismo. En realidad es una manera de referirnos a las funciones que ejercen los microorganismos en dicho hábitat, las cuales condicionan decisivamente su fisiología. Se habla así, por ejemplo, del microbioma intestinal o del vaginal.

## Composición de la microbiota

Los microorganismos que componen la microbiota son muy abundantes, alrededor de cien trillones de microorganismos. Su número supera en unas diez veces al de células de nuestro propio organismo, incluyendo al menos mil tipos de especies de bacterias conocidas, por ejemplo, la mitad del volumen de nuestras heces está constituido por microorganismos que habitan en nuestro aparato digestivo y que han sido arrastrados al exterior.

La microbiota de nuestro intestino puede pesar 2 kilos, un tercio de su composición es común a la mayoría, mientras que dos terceras partes son específicas de cada persona. En otras palabras, la microbiota en el intestino es casi como “un carnet de identidad”. Dichos microorganismos son muy variados, siendo las bacterias el grupo más numeroso.

La composición de la microbiota varía en función del sitio colonizado, pero tiende a mantenerse invariable en cada uno de ellos. Esta tendencia es lo que se denomina *homeostasis*, por la que la comunidad microbiana tiende a perpetuarse e incluso, si es rota por causas exógenas, como tras un tratamiento antibiótico, tiende a restablecerse.

## ¿Dónde se encuentra nuestra microbiota?

La microbiota se distribuye en el organismo a lo largo de la piel y las mucosas que tapizan las cavidades que se comunican con el exterior, fundamentalmente, la vagina y el aparato digestivo, estando vedada su presencia en el medio interno, donde la presencia de microorganismos despierta, invariablemente, una respuesta inmunitaria destinada a eliminarlos. La microbiota presente en cada localización es característica de la misma y está adaptada a las condiciones que imperan en ella.

### Microbiota de la piel

La piel es la capa más externa del cuerpo y por lo tanto es fácilmente colonizable por los microorganismos ambientales. Sin embargo, está seca y segrega ácido láctico, que es un buen antiséptico. Sufre abrasiones continuas y los nutrientes son escasos, todo lo cual limita mucho los microorganismos que pueden establecerse sobre ella. Estas condiciones tan inhóspitas se atenúan en las glándulas sudoríparas y sebáceas y en los folículos pilosos, en los que hay más humedad y nutrientes.

Las bacterias constituyen alrededor del 95% de la microbiota de la piel, predominando las pertenecientes a los *Filos Actinobacteria* (60% del total) y *Firmicutes* (25%). Las primeras están representadas por corinebacterias y propionibacterias, mientras que *Staphylococcus epidermidis* sería el representante casi exclusivo de las segundas.

También aparecen hongos, principalmente del género *Malassezia* (que, como veremos, son beneficiosos, pero cuya proliferación excesiva es el origen de la caspa) y ácaros (arácnidos microscópicos) que viven en los folículos pilosos.

## Microbiota del aparato genitourinario y de la glándula mamaria

Las diferencias anatómicas y fisiológicas del aparato urogenital de hombres y mujeres obligan a que sean tratados por separado.

### Hombre

La microbiota es escasa debido a que la orina lava la uretra periódicamente y a que el orificio de salida está muy separado del ano, que es la principal fuente de contaminación del aparato excretor. Por eso las infecciones urinarias son infrecuentes en los hombres, salvo que haya circunstancias predisponentes como el uso de pañales. Así, son relativamente comunes en ancianos y en niños pequeños, siendo este el único tramo de la vida en que la infección urinaria es más frecuente en varones que en mujeres.

### Mujer

Debido a la separación entre la uretra y la vagina, la orina no lava esta última cavidad, permitiendo el establecimiento de una microbiota estable en ella. Ahora bien, pasa por diferentes etapas a lo largo de la vida, que condicionan las características del ambiente vaginal y determinan la microbiota que colonizará dicha cavidad.

En las niñas prepúberes la mucosa está seca y la colonización es escasa, principalmente por microorganismos entéricos y de la piel. La llegada a la pubertad provoca la humectación de la mucosa vaginal y el aporte de nutrientes en el exudado, lo que la hace colonizable por los lactobacilos, que se convierten en los predominantes. También pueden establecerse *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* y otros, que pueden convertirse en patógenos si proliferan en exceso.

De hecho, tan solo durante el periodo fértil, comprendido entre la menarquia y la menopausia, la vagina va a albergar una microbiota distintiva, compuesta mayoritariamente por lactobacilos, aunque hay un pequeño porcentaje que presenta una microbiota variada. Las especies predominantes son *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* y/o *L. iners*, que son relativamente específicas de ese hábitat concreto.

La abundancia de los lactobacilos está condicionada por los cambios del ciclo

menstrual; así, inmediatamente antes y durante la menstruación disminuye debido al incremento del pH vaginal, lo que permite el sobrecrecimiento de otros componentes de la microbiota, como *Gardnerella vaginalis*. La finalización de la menstruación se acompaña de la reversión a la supremacía de los lactobacilos, con lo que se evitan los procesos patológicos (vaginosis bacterianas y vaginitis) que se asocian a su escasez.

Los lactobacilos producen ácido láctico, lo que hace que el pH vaginal sea 4-4,5 y produce agua oxigenada que eliminan a los microorganismos de origen intestinal y controlan la densidad de los patógenos potenciales.

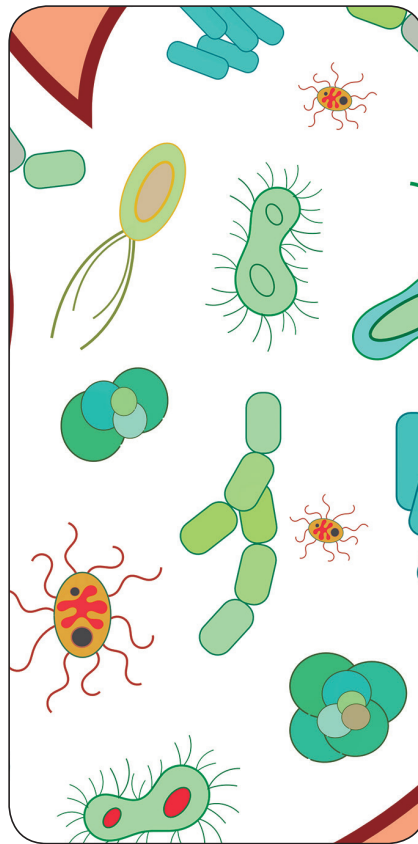
Tras la menopausia, las condiciones vaginales cambian, pasan a ser semejantes a las ya indicadas para las niñas prepúberes, lo que provoca una disminución de la concentración de lactobacilos y el consiguiente aumento de las infecciones urinarias, causadas fundamentalmente por bacterias entéricas.

La glándula mamaria también presenta una microbiota peculiar que puede incorporarse a la leche. Dicha microbiota procede de la contaminación de los conductos galactóforos por microorganismos de la piel y también del intestino.

### ¿En qué partes del aparato digestivo se localiza la microbiota autóctona?

#### Boca

En ella se encuentran multitud de bacterias, protozoos y levaduras. El papel mutualista de muchas de ellas es discutible; así, los estreptococos y algunas otras bacterias causan caries y otros problemas dentales, debido a que producen ácido que ataca el esmalte de los dientes. Las levaduras son responsables de las aftas que aparecen, con frecuencia, en la mucosa de las personas inmunodeprimidas. Dichas bacterias y las presentes en los alimentos pasan al estómago donde la acidez gástrica constituye la primera barrera antibacteriana y se destruye la inmensa mayoría de ellas. El estómago y el duodeno alojan números bajos de microorganismos ( $10^3$  UFC/gr de contenido luminal) fundamentalmente estreptococos y lactobacilos. Factores como el peristaltismo, la bilis y ciertos componentes del sistema inmune, como la lisozima y la Ig A, contribuyen



**Los microorganismos que componen la microbiota son muy abundantes, alrededor de cien trillones de microorganismos: su número supera unas diez veces al de células de nuestro propio organismo, incluyendo al menos mil tipos de especies de bacterias conocidas.**

a mantener una baja concentración de microorganismos en la primera parte del intestino delgado. La bilis es tóxica para muchas bacterias y el fluido pancreático contiene una serie de enzimas que podrían, literalmente, digerir a las bacterias que se establecieron allí.

En el yeyuno se va incrementando la concentración bacteriana, que está formada principalmente por lactobacilos. En el íleon la concentración y la diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente y va reflejando paulatinamente la que se encontrará en el intestino grueso.

Ahora bien, el fluido intestinal se va alcalinizando y en el yeyuno se va incrementando la concentración bacteriana  $10^4$  microorganismos/g de contenido intestinal, que está formada principalmente por lactobacilos. En el íleon la concentración asciende a  $10^7$ , y la diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente y va reflejando paulatinamente la que se encontrará en el intestino grueso.

#### Intestino grueso

La densidad microbiana es enorme,  $10^{14}$ , está dominada por bacterias, pero también hay arqueas, hongos (levaduras) y protozoos. Más del 95% de esta población de bacterias vive en la luz del colon.

Además de una enorme densidad, existe una gran diversidad. Se calcula que hay más de quinientas especies ocupando ese hábitat, de manera que, en su conjunto, dan lugar a un ecosistema extraordinariamente maduro y, por tanto, resistente a la inducción de cambios desde el exterior; es lo que se denomina la *homeostasis intestinal*.

En el colon, el tránsito es lento (24-72 h), lo que les permite proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas. Las bacterias representan aproximadamente el 50% del peso seco de las materias fecales. Dentro de los grupos bacterianos que habitan en el intestino grueso, los más abundantes son los firmicutes (51-76%) y los bacteroidetes (16-42%) seguidos por las actinobacterias (2-20%). Se sabe que en el caso de obesos el porcentaje de firmicutes es muy superior y más bajo el de bacteroidetes y que esta diferencia disminuye conforme el paciente va perdiendo peso.

La inmensa mayoría de estas bacterias son anaerobias estrictas, es decir, obtienen la energía que necesitan a través de la fermentación o de la respiración anaerobia, siendo extremadamente susceptibles al oxígeno. Esta limitación las mantuvo en el anonimato hasta que se desarrollaron los métodos independientes de cultivo, que identifican a los microorganismos a través del análisis de la secuencia de nucleótidos de sus genomas.

El ecosistema microbiano del intestino incluye, por un lado, especies nativas que colonizan de forma permanente el

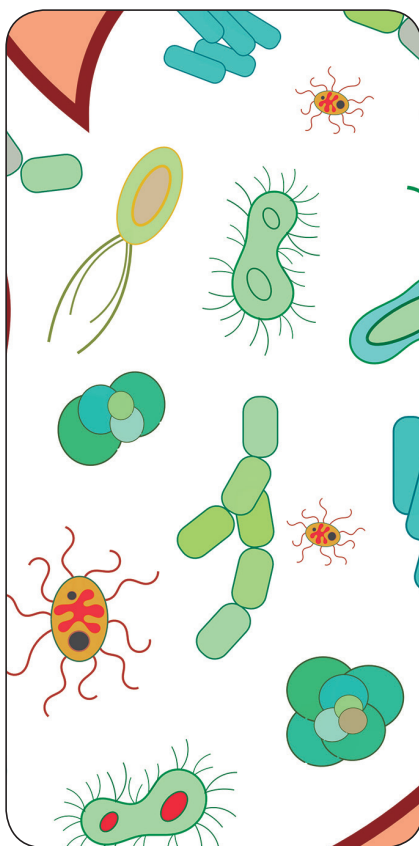
tracto gastrointestinal y se adquieren al nacer y durante el primer año de vida y, por otro, un número variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el tubo digestivo y que ingerimos de forma continua a través de los alimentos, bebidas, etc.

## Factores que pueden influir en el desarrollo de nuestra microbiota intestinal

Cada individuo posee una comunidad microbiana particular, que depende de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida. Al nacer, el intestino está estéril (o casi, porque se han encontrado algunas bacterias en el líquido amniótico). Los microorganismos se adquieren postnatalmente a partir de los de la madre y/o del entorno ambiental. Tras el nacimiento, el intestino del recién nacido se coloniza rápidamente y este proceso va a ser diferente dependiendo del tipo de parto, modelo de lactancia, el entorno rural o urbano, el nacer en un país en vías de desarrollo o desarrollado, proporcional a la edad gestacional y otros factores como infecciones perinatales, empleo de antibioterapia materna, etc.

En el parto por vía vaginal, las primeras bacterias que colonizan el intestino humano proceden de la microbiota que se encuentra en el canal del parto y en la región perineal de la madre. De este modo, *Escherichia coli*, clostridios, estreptococos, lactobacilos, bacteroides y bifidobacterias predominan en el neonato. Esto supone una avalancha de antígenos que provoca la maduración de su sistema inmune. Este proceso de colonización intestinal gradual juega un importante papel en el desarrollo del tejido linfoide periintestinal, cosa que no sucede en el parto por cesárea, relacionándolo con mayor probabilidad de sufrir enfermedades de base inmunológica (atopia, afecciones autoinmunes, etc.) y más susceptibles a infecciones.

La lactancia materna estimula la colonización del lumen intestinal por lactobacilos y bifidobacterias, mientras que en los niños alimentados con fórmulas adaptadas proliferan más bacteroides,



**Cada individuo posee una comunidad microbiana particular, que depende de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida.**

*E. coli*, clostridios y estafilococos. La razón es que la leche humana posee una serie de oligosacáridos que favorece el desarrollo del primer grupo de bacterias. La microbiota de estos niños genera un ambiente en el tubo digestivo que dificulta la colonización por diversos virus y bacterias enteropatógenas productoras de una serie de enfermedades, sobre todo la diarrea aguda.

Por otra parte, hay cierta evidencia de que la lactancia artificial puede suponer la generación de una deficiente función barrera y un retraso en la maduración del sistema inmunitario. Es de resaltar que la alimentación de neonatos prematuros con leche materna conlleva una menor incidencia de enterocolitis necrotizante y mortalidad global.

Con el destete y la alimentación complementaria se forma una microbiota de transición a partir de los 2-3 años. La composición definitiva de la microbiota intestinal está influenciada por factores intrínsecos (secreciones del propio intestino) y extrínsecos (dieta, estrés, ambiente, antibioterapia, empleo de probióticos, etc.).

## Funciones de la microbiota

La microbiota indígena del ser humano representa un universo propio que vive dentro de nuestro organismo y que tiene un significativo impacto en nuestra fisiología. A continuación explicamos sus principales funciones.

### Funciones de protección, efecto "barrera" o antagonismo microbiano

Estas funciones se refieren a la capacidad de impedir el asentamiento de microorganismos foráneos potencialmente patógenos sobre nuestra piel y mucosas. Los principales mecanismos implicados en el antagonismo microbiano son tres.

#### Interferencia con la colonización

El establecimiento de un microorganismo en una cavidad depende de su capacidad de adherirse al epitelio y de aprovechar las condiciones ambientales de la misma. La adherencia depende del reconocimiento entre moléculas superficiales del microorganismo (adhesinas) y del hospedador (receptores). En este sentido, la microbiota establece una relación de competencia directa por los lugares de adhesión en la superficie de la pared intestinal y por ello no permite la ocupación por parte de otros microorganismos. Por otra parte, el aprovechamiento del ambiente incluye la utilización eficaz de los nutrientes disponibles y la adaptación a las condiciones del mismo (pH, pO<sub>2</sub>, etc.) y por ello induce a una menor disponibilidad de nutrientes para otros microorganismos.

#### Producción de compuestos antimicrobianos

La microbiota proporciona un ambiente no adecuado para patógenos. Las bacterias de la microbiota generan multitud de sustancias, como los ácidos orgánicos

y el agua oxigenada, que se obtienen por fermentación de los glúcidos, y las bacteriocinas, que son péptidos que forman poros en las membranas y/o inhiben la síntesis de la pared bacteriana, siendo por ello, bactericidas.

### Coagregación con los patógenos

Algunos miembros de la microbiota interaccionan con los organismos extraños e impiden su unión a la mucosa. Al mismo tiempo, la vecindad de ambos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos que pudiera producir el mutualista.

### Funciones nutritivas y metabólicas

Dentro de este apartado podemos destacar principalmente las siguientes dos funciones.

### Fermentación de los hidratos de carbono de la dieta no digeribles (poli y oligosacáridos) y del moco endógeno

Esta función agrupa los mecanismos microbianos que permiten, mediante el aporte de enzimas y otros recursos bioquímicos que no están presentes en el genoma humano, generar nutrientes o degradar algunos componentes de la dieta y transformarlos en sustancias absorbibles útiles para el hospedador.

Estos polisacáridos llegan casi intactos al intestino grueso. Allí son degradados por la microbiota autóctona que genera  $H_2O_2$ ,  $CO_2$  y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ácido acético, ácido propiónico y butírico. Estos ácidos inhiben el crecimiento de organismos patógenos. Son una fuente de energía fundamental para los enterocitos (principalmente el ácido butírico), con lo que se favorece la recuperación y absorción de iones como el calcio, hierro y magnesio, y neutralizan los grupos amonio generados por desaminación de los aminoácidos y otros nutrientes.

### Suministro de nutrientes esenciales: vitaminas, algunos aminoácidos

La microbiota es capaz de generar nutrientes esenciales como las vitaminas (K,  $B_{12}$ , biotina, ácido fólico y pantoténico) y algunos aminoácidos a partir del amoníaco o de la urea, cuya necesidad de ingestión se modera gracias a los producidos por la microbiota indígena.

### Desarrollo y modulación del sistema inmunitario

Las bacterias en general y las de la microbiota en particular presentan en su superficie polisacáridos y proteínas que actúan como antígenos y estimulan tanto la inmunidad innata como la adquirida. De este modo, el contacto continuo entre la microbiota y el sistema inmunitario induce la maduración de este último en las primeras etapas de la vida y actúa como una especie de entrenamiento continuado que lo mantiene en buena forma para poder repeler con eficacia a los agentes infecciosos.

El 80% de las células inmunocompetentes del organismo están alrededor de la luz del tubo digestivo y la producción más importante de inmunoglobulinas tiene lugar en la mucosa gastrointestinal. Existe una comunicación bidireccional entre el cerebro, el sistema gastrointestinal y la microbiota, a través de diferentes péptidos.

### ¿Puede causar perjuicios la microbiota indígena?

Las bacterias de la microbiota de ocupación son en general inocuas cuando están sobre las mucosas, pero algunas pueden convertirse en patógenas, si penetran al medio interno o si se hacen muy abundantes, y provocar infecciones endógenas. Por ejemplo, el género bacteroides, que es una especie bacteriana abundante en el intestino grueso, donde ejerce una labor beneficiosa, cuando penetra en la cavidad abdominal, a la que llega desde el intestino, se convierte en un patógeno muy peligroso causante de peritonitis.

Otra situación de descompensación es la que conduce a la vaginitis causada por *Candida albicans*, la cual forma parte de la microbiota vaginal y en condiciones normales no es patógena, pero sí lo es si se hace predominante en dicha cavidad.

Por otra parte, el metabolismo de los nutrientes por las bacterias intestinales conduce, en ocasiones, a la generación de nitrosaminas y otras sustancias carcinogénicas que pueden transformar las células intestinales en tumorales. Por eso es importante defecar diariamente. Cuanto menos tiempo estén las heces en el organismo menos oportunidad hay de que se generen moléculas nocivas y de que estas interaccionen con las células de la mucosa del colon.

## Avances

El Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos y el de la Unión Europea tienen en marcha unos programas que pretenden determinar no solo los microorganismos que forman parte de nuestra microbiota sino también saber qué genes poseen y qué funciones juegan en el ecosistema humano-microbiano (metagenómica). El metagenoma de una persona estaría compuesto por unos 590.000 genes microbianos. El énfasis no se pone en qué genes corresponden a cada especie, sino en qué funciones codifican esos genes en su conjunto. El objetivo final es determinar cuál es la influencia de todo este acervo genético en el mantenimiento de la salud y en la aparición de enfermedades como la obesidad o la enfermedad inflamatoria intestinal. □

## Bibliografía recomendada

- Álvarez-Calatayud G, Marín MJ, Albertos S, Galicia I. (ed). Probioticoterapia en Gastroenterología. Madrid: Pharma and Health Consulting; 2013.
- Álvarez-Calatayud G, Pérez-Moreno J, Tolín M, Sánchez C. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. *Nutr Hosp* 2013;28:564-74.
- Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, Lombó F, Mateos-Aparicio I, Plou FJ, Ruas-Madiedo P, Ruperez P, Redondo-Cuenca A, Sanz ML, Clemente A. Consenso Científico sobre Prebióticos. *Nutr Hosp* 2015.
- Marcos A, Álvarez-Calatayud G. (ed.) Respuesta a las 40 preguntas más frecuentes sobre Probióticos. Pharma and Health Consulting; 2010.
- Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Requena T. Probióticos en la salud humana; 2012. (Disponible en: [www.sepyp.es/pdf/probioticos\\_y\\_Salud\\_humana\\_sepyp2012.pdf](http://www.sepyp.es/pdf/probioticos_y_Salud_humana_sepyp2012.pdf)).
- Pardo C. Los probióticos y prebióticos en la farmacia comunitaria. SEFAC. Taller "Actualización en indicación y uso de probióticos", 2013. (Disponible en: [www.sefac.org/buscar/probioticos](http://www.sefac.org/buscar/probioticos)).
- Suarez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp* 2013;28(S1).
- World Gastroenterology Organisation. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos; octubre 2011. (Disponible en: [www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish](http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish)).
- World Gastroenterology Organisation. Handbook on Gut Microbes; mayo 2014. (Disponible en: [www.wgofoundation.org/2014-resources](http://www.wgofoundation.org/2014-resources)).