



Dra. OLALLA OTERO

EL REVOLUCIONARIO MUNDO DE LOS PROBIÓTICOS

Qué son, cómo funcionan
y para qué sirven

Prólogo de SARI ARPONEN

El revolucionario mundo de los probióticos

Qué son, cómo funcionan
y para qué sirven

Dra. OLALLA OTERO

Prólogo de Sari Arponen



© Olalla Otero Estévez, 2022

© de las ilustraciones: Nutribiótica, Axier Uzkudun y Shutterstock.

© Centro de Libros PAPF, SLU., 2022

Alienta es un sello editorial de Centro de Libros PAPF, SLU.

Av. Diagonal, 662-664

08034 Barcelona

www.planetadelibros.com

ISBN: 978-84-1344-132-0

Depósito legal: B. 1.332-2022

Primera edición: febrero de 2022

Preimpresión: Medium Preimpresió

Impreso por BlackPrint CPI

Impreso en España - *Printed in Spain*

El papel utilizado para la impresión de este libro está calificado como **papel ecológico** y procede de bosques gestionados de manera **sostenible**.

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal). Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. Puede contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Sumario

Prólogo	11
Introducción	15
1. Probióticos y microbioterapia	23
1.1. La revolución de la microbiota y los probióticos . . .	23
1.2. Conceptos básicos sobre los probióticos	32
1.3. Dificultades de los estudios con probióticos	44
1.4. La familia de los probióticos: sus hermanos, sus primos, sus sobrinos...	46
2. Más allá de los probióticos	51
2.1. Los prebióticos: mucho más que fibra	51
2.2. Alimentos fermentados	56
2.3. Posbióticos, parabióticos y probióticos fantasma . .	60
2.4. Otras sustancias con impacto sobre la microbiota . .	65
3. Ecosistemas	75
3.1. Más diversidad que en la selva amazónica	75
3.2. Planeta Oralis	78
3.3. Planeta Gastrum	82
3.4. Planeta Intestinus: la microbiota más conocida . . .	87
3.5. El satélite del planeta Intestinus: Hepaticón	99

3.6. Microbiota y metabolismo, el combustible para viajar entre planetas	101
3.7. Microbiota y sistema inmunitario, el ejército interplanetario	106
3.8. Planeta Neuronalia, ¿una galaxia aparte?	111
3.9. Urogenitalia: el planeta de los bajos fondos	116
3.10. Un viaje en el tiempo	120
4. Probióticos por cepas	125
4.1. FAQ y ejemplos de uso de los probióticos	125
4.2. Lactobacilos	130
4.3. Bifidobacterias	151
4.4. Otros géneros	171
4.5. Probióticos de nueva generación	187
5. Perspectivas de futuro y conclusiones	195
5.1. Fagos: ¿la salvación vírica?	196
5.2. Trasplante de microbiota fecal	199
5.3. Consorcios bacterianos	201
Glosario	203
Recursos recomendados	207
Bibliografía	209
Anexo	249

Probióticos y microbioterapia

1.1. La revolución de la microbiota y los probióticos

El superorganismo humano

¿Qué nos ha permitido avanzar en este vasto campo de la microbiota y los probióticos? Gracias a las actuales herramientas de secuenciación genética conocemos mejor nuestra microbiota. En realidad, lo que conocemos mejor son sus genes, pero de este modo somos capaces de distinguir y cuantificar la abundancia de especies que componen la microbiota. Aun así, queda por identificar una fracción de «materia oscura», material genético que no se corresponde con ninguna bacteria, arquea o virus conocidos.

La fracción de nuestra microbiota que más se conoce y más se ha estudiado hasta hoy es la compuesta por las bacterias.

Tengo que empezar rompiendo algunos mitos, porque me parece importante aclarar ciertos conceptos. No tenemos, como se escucha por ahí, diez células microbianas por cada célula humana. Se estima que son algo menos y que casi estamos a la par: somos un 50 por ciento microbio y un 50 por ciento humano. Por lo tanto, la masa de la micro-

biota no es de 1 o 2 kilos, sino que se estima que para una persona de unos 70 kilos correspondería a unos 200 gramos. A mí me siguen pareciendo cifras abrumadoras, pues hablamos de billones de microorganismos que nos habitan y realizan funciones importantes en nuestro cuerpo. Nuestra salud depende de ellos y de que cumplan con su papel en el superorganismo humano en las diferentes partes del cuerpo. La microbiota intestinal es la reina de todas, pero también tenemos una microbiota oral, una cutánea o urogenital.

Es cierto que no existe una única composición microbiana saludable, por lo que no podemos afirmar que haya una combinación exacta de bacterias, virus, hongos, arqueas y protozoos que nos aseguren la salud. Esto ocurre porque dentro de la microbiota muchos microorganismos tienen funciones redundantes, es decir, dos bacterias distintas pueden llevar a cabo acciones similares. Imagínate que en una empresa sólo una persona supiera cómo funciona la impresora. No sería muy práctico, ¿verdad? Varias personas pueden llevar a cabo una misma tarea, y lo mismo sucede en la microbiota.

La composición de la microbiota varía por múltiples factores, como el área geográfica, la dieta que seguimos, el tipo de nacimiento, el número de contactos sociales..., pero que tú tengas una configuración microbiana y el habitante de un área rural de África tenga otra diferente no significa que una de las dos no sea funcional.

Por este motivo, se habla de equilibrio, y no de una proporción exacta de microorganismos. Si una microbiota funciona de forma adecuada, podemos decir que es saludable. Debemos tener un mayor número de microorganismos comensales («amigos») que patógenos para mantener ese equilibrio. Además, cuanta mayor diversidad tengamos, mejor responderemos a un contratiempo o ataque, como

una infección, un tratamiento farmacológico o simplemente un período de estrés.

Se estima que **más del 90 por ciento de las patologías tienen asociadas un desequilibrio de la microbiota**, lo que se llama una **disbiosis**. En los últimos años se están conociendo más y mejor los patrones microbianos asociados a cada trastorno, es decir, el tipo de desequilibrio o disbiosis de la microbiota que lo caracteriza.

La alteración de la microbiota no siempre es la causa de un problema de salud, pero sí puede contribuir de forma negativa al transcurso de una enfermedad, la respuesta a un tratamiento o simplemente a empeorar la calidad de vida de un paciente, lo que ya es bastante malo.

¿Cómo podemos mejorar nuestra microbiota?

Saber que tenemos microbiota y lo importante que es para nuestra salud es parte del comienzo del camino hacia la salud crónica. Preguntarse por el siguiente paso es lógico. ¿Cómo podemos manipular la microbiota? ¿Cómo modificamos su composición para restaurar el equilibrio perdido?

Hay multitud de herramientas para influir en la microbiota, empezando por los **antibióticos**. Este tipo de sustancias modifican la fracción bacteriana de nuestra microbiota. En muchos casos, su uso puede ser un paso necesario para comenzar a recuperar el equilibrio o eubiosis de la microbiota. Pero si lo piensas bien, un tratamiento antibiótico es como matar hormigas a cañonazos. Estos fármacos no son demasiado específicos a la hora de ejercer su acción antibacteriana, así que van a eliminar a las bacterias enemigas, pero también a los microbios amigos. Por eso, a veces puede ser interesante utilizar antibióticos de tipo herbáceo, que a me-

nudo son más respetuosos con los microorganismos beneficiosos.

Otra forma de actuar en la microbiota es mediante la **alimentación**. De hecho, la dieta es un gran factor modulador de su composición. Los alimentos ricos en **compuestos prebióticos** (el alimento de las bacterias), unos componentes que nosotros no digerimos pero que son fermentados por nuestra microbiota, favorecen el crecimiento de ciertas especies interesantes. Si nuestra alimentación es variada e incluye alimentos prebióticos, nuestra microbiota nos lo agradecerá y nuestra salud mejorará, pues, como veremos más adelante, se producirán sustancias fundamentales gracias a estos prebióticos.

También disponemos de **probióticos**, los verdaderos protagonistas de este libro. Aunque habrá tiempo de hablar de ellos en profundidad, ya os adelanto que no es lo mismo un probiótico con acción terapéutica comprobada que un alimento fermentado (yogur, kéfir, kombucha, etc.). Estos últimos pueden contener microorganismos y así aumentar la diversidad de la microbiota, lo cual suele ser muy deseable, pero no constituyen una verdadera **microbioterapia** de precisión.

Los verdaderos probióticos pueden ser auténticas armas biológicas. Algunos son capaces de contrarrestar microbios que pueden causar problemas de salud, otros producen vitaminas, hormonas, neurotransmisores... Incluso hay algunos que pueden ejercer una acción antiinflamatoria en nuestro intestino y mucho más. Está de sobra estudiada la conexión que existe entre el binomio intestino-microbiota y los órganos distantes como el cerebro, la piel, los pulmones, el hígado, etc. Por lo tanto, podemos mejorar una dermatitis, una infección de orina o incluso influir en el humor ingiriendo probióticos específicos.

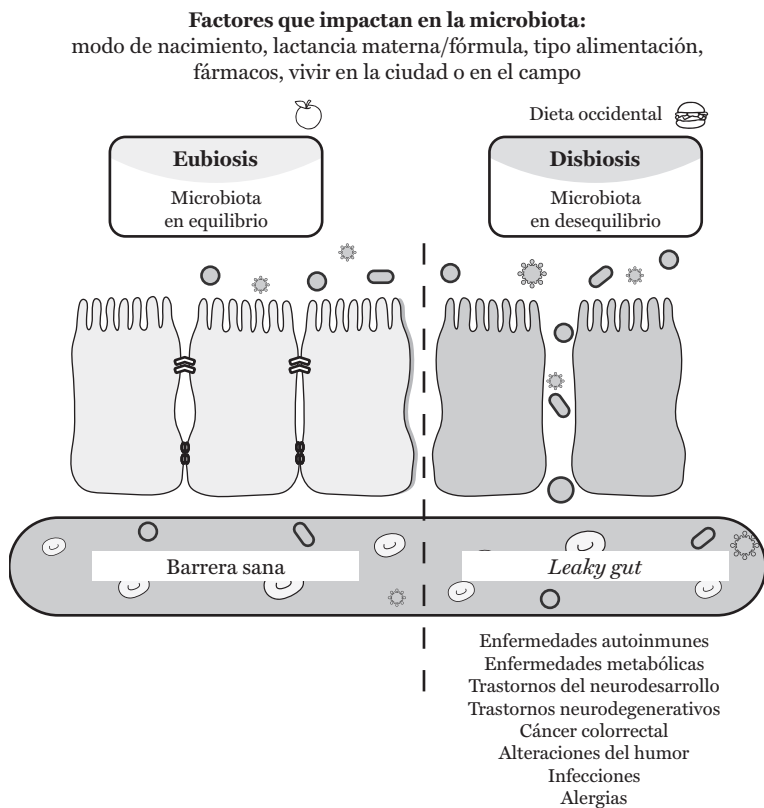


Figura 1. Factores que impactan sobre la microbiota y sus consecuencias. © Nutribiótica

Una «moda» no tan nueva

El interés que tenemos los humanos por incidir sobre nuestra salud con el uso de microbios no es nuevo. En un primer momento se hacía de forma inconsciente e imprecisa con el consumo de alimentos fermentados, pero poco a poco se ha ido averiguando qué microorganismos concretos están detrás de los efectos beneficiosos de muchos fermentados. El objetivo

era llegar a una fase más sofisticada y posibilitar el uso de microorganismos perfectamente identificados en cantidades suficientes para obtener una acción terapéutica. Y en este punto nos encontramos hoy en día con los probióticos.

En todas las culturas antiguas se elaboraba algún producto fermentado, aunque lo más seguro es que muchos de ellos surgiesen por casualidad. Quizá un alimento como la leche fue inoculado o contaminado de forma fortuita con microorganismos y el resultado, algo parecido al yogur, permitió conservarla mejor.

En algún momento fuimos conscientes de que la fermentación, además de para conservar o mejorar las propiedades organolépticas de ciertos alimentos, repercutía en nuestra salud. En textos hinduistas de hace tres milenios ya se recoge que el consumo de lácteos fermentados es importante para la salud. Esto se repite a lo largo de la historia en distintas culturas y contextos. Todos los pueblos tienen sus propios fermentados típicos, transmitidos desde tiempos remotos hasta nuestros días. Pero, por desgracia, su consumo es cada vez más esporádico en nuestra sociedad.

En un principio se desconocía qué bichillos concretos se estaban empleando y si podían ser los responsables de esos efectos beneficiosos; de hecho, ni siquiera se conocían los microorganismos. Es a partir del siglo XIX cuando comienza la edad de oro de la microbiología. Entonces, gracias a la mejora de las técnicas de cultivo y microscopía, aumenta el conocimiento de este micromundo. Se identificaron así los agentes causales de muchas enfermedades infecciosas y surgieron las primeras vacunas y los primeros antibióticos.

La historia moderna de los probióticos comienza muy poco después. A las puertas del siglo XX se plantea el uso de microorganismos vivos con fines terapéuticos, pero ya no empleando microbios o fermentados al tuntún, sino conociendo exactamente qué se aporta y para qué.

El francés Henry Tissier fue el primero que planteó el uso de microorganismos vivos para tratar un problema de salud. En 1899, este pediatra del Instituto Pasteur observó que las heces de los niños amamantados con leche materna tenían unas bacterias bífidas —en un alarde de creatividad las llamó bifidobacterias— de las que carecían los niños que sufrían diarrea. Atribuyó la protección que generaba la lactancia materna frente a las infecciones a la presencia de estas bacterias y propuso emplearlas para tratar a los pequeños con diarrea.

Una propuesta similar la planteó el premio Nobel de 1908, el ruso Elie Metchnikoff. Este investigador, cuya imagen es famosa por su barba y su inseparable amigo el microscopio, tenía varias teorías interesantes. Afirmaba que el envejecimiento estaba causado por el crecimiento de bacterias putrefactivas en el intestino. También proponía reducir su presencia a través de ciertos alimentos, ya que, como él apuntaba, los microbios intestinales indeseables podían ser sustituidos por otros beneficiosos. Valiéndose de los trabajos de un médico búlgaro que había aislado la bacteria ácido-láctica que daba lugar al yogur (*Lactobacillus bulgaricus*), Metchnikoff propuso combatir la senescencia, entre otras cosas, consumiendo de forma regular este microorganismo. Como anécdota te diré que entre sus otras propuestas para una vejez saludable planteaba vivir en un ambiente tranquilo con aire puro, dormir suficientes horas, estimular la mente y evitar el alcohol. Vamos, que bien podría ser la recomendación que nos daría hoy cualquier profesional de la salud.

Pero el avance en el conocimiento de los microorganismos probióticos no se acaba aquí. Durante la Primera Guerra Mundial, los soldados no sólo caían víctimas del gas o las balas del bando contrario, sino también por la disentería.¹ El Dr.

1. Disentería: cuadro de diarrea grave en el que las heces pueden contener sangre o mucosidad.

Alfred Nissle observó que algunos soldados mostraban resistencia a una brutal diarrea que, sin embargo, sí afectaba a sus compañeros. Para entender qué ocurría, estudió las heces de los individuos resistentes y aisló una cepa de *Escherichia coli* (que posteriormente se llamó *E. coli* Nissle 1917) que presentaba una potente acción antagónica frente a las bacterias intestinales patógenas. Es decir, tener esta cepa en los intestinos ayudaba a luchar frente al microbio que provocaba la diarrea, la bacteria *Shigella*. El Dr. Nissle patentó el descubrimiento y elaboró un producto probiótico a base de la famosa cepa, Mutaflor[®], que aún sigue comercializándose.

Algo parecido le ocurrió en 1923 al microbiólogo francés Henri Boulard. Estando de viaje en Indochina, Boulard vivió una epidemia de cólera y observó que los lugareños que tomaban una bebida elaborada con la piel del lichi y del mangostán no enfermaban. De estos frutos se aisló el microorganismo responsable de la protección contra esa epidemia, la levadura *Saccharomyces boulardii*. A su regreso a Francia, Boulard se llevó consigo el cultivo de esta levadura, que estudió durante décadas y patentó como microorganismo probiótico.

Incluso los trasplantes de microbiota fecal, que nos pueden parecer una novedad, no lo son tanto. En el siglo XVI, durante la dinastía Ming, se popularizó en China un brebaje que ya se había usado siglos atrás llamado sopa amarilla. Este preparado, a base de heces de bebés y seguramente cargado de bifidobacterias, se empleaba para tratar las diarreas severas y las intoxicaciones alimentarias. Durante la Segunda Guerra Mundial, los soldados alemanes en África observaron —me imagino que con sorpresa— cómo los beduinos utilizaban las heces frescas de camello para tratar la disentería. De hecho, este remedio sólo funcionaba si las heces estaban frescas, porque de otro modo los microorganismos no estaban activos.

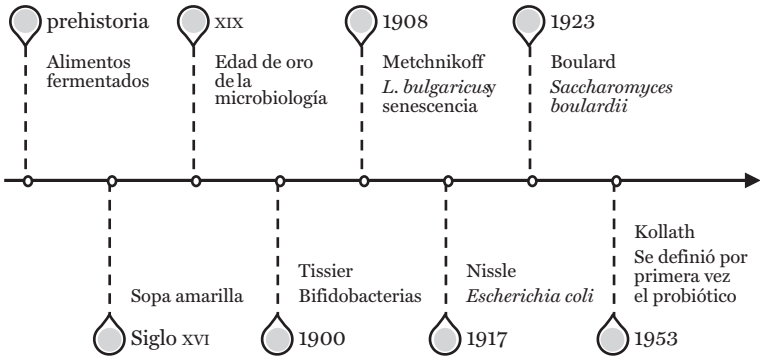


Figura 2. Cronología de los hitos históricos relacionados con los probióticos. © Nutribiótica

Afortunadamente, hoy tenemos fórmulas más sofisticadas y menos repugnantes para tratar estos problemas. Conocemos los beneficios de muchos microorganismos probióticos, lo cual nos permite formular productos probióticos que podemos usar para aplicar la microbioterapia de precisión. Lo que queda claro es que modificar la microbiota con microorganismos vivos no es algo tan nuevo. La primera vez que se empleó el término *probiótico* fue en el año 1953, de boca del bacteriólogo alemán Kollat, pero el concepto en sí es incluso más antiguo, como hemos visto. Todo el conocimiento que tenemos actualmente sobre los probióticos se basa en la ciencia más básica que lleva haciéndose desde hace más de cien años. Para que luego hablen de «moda».

Somos unos privilegiados si podemos emplear estas herramientas para mejorar nuestra calidad de vida. Y para ello sólo necesitamos conocer un poco mejor este revolucionario mundo de los probióticos.

1.2. Conceptos básicos sobre los probióticos

¿Qué es un probiótico?

Para empezar a hablar de los probióticos, primero hay que saber qué son. Veamos cómo los define la Organización Mundial de la Salud (OMS):

Microorganismos vivos que, cuando se administran en las cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud de quien los consume.

Esta última parte es especialmente importante, porque la organización sanitaria nos advierte de que no podrán entrar en la categoría de probióticos los productos con microorganismos inactivados o con cantidades insuficientes de los mismos. Y tampoco podrán ser considerados como tales los microorganismos sobre los que no hay evidencia de su efecto beneficioso.

Lo más habitual es que se empleen como probióticos bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* o levaduras como *Saccharomyces boulardii*. Son los más conocidos y los más estudiados.

Formular un probiótico no es una cuestión sencilla. Como vemos, no vale cualquier microorganismo ni añadir una cantidad aleatoria. Por eso, aunque no se comercialicen como fármacos, **los productos probióticos deben pasar por una serie de controles para garantizar que son seguros para el consumo humano.**

Por ejemplo, una de las cuestiones a comprobar y que tiene mucho que ver con uno de los grandes retos de la medicina actual es si los microorganismos contienen genes de

resistencia a los antibióticos, unos genes que pueden ser transmitidos de unas bacterias a otras.

La resistencia a los antibióticos es un peligro de salud pública que preocupa, y mucho, a la comunidad científica. Cuando una bacteria se hace resistente a un antibiótico, puede «entrenar» a otras diferentes y transmitirles la capacidad de resistencia, impidiendo al antibiótico ejercer su efecto. Es como si unas bacterias echaran una mano a otras: «Mira, ese antibiótico te puede matar a ti, a tus hijos y a los hijos de tus hijos, pero yo te voy a dar un escudo con el que te podrás defender».

El organismo encargado de realizar este control sobre los microorganismos para cerciorar su seguridad es la European Food Safety Authority (EFSA), una institución que, a nivel europeo, se encarga de regular toda la formulación de los complementos alimenticios. Gracias a la EFSA sabemos cuáles son los microorganismos «seguros» (*Qualified Presumption of Safety*, QPS) y cuáles no han superado esos controles previos.

Además de la seguridad, **el objetivo es que el probiótico realice acciones beneficiosas para el ser humano**. Y para eso tiene que cumplir una serie de requisitos más que marcarán la diferencia entre un probiótico útil y otro que no valdrá para conseguir mejoras en la salud.

La cepa

Para elegir el probiótico adecuado a cada caso es importante conocer la cepa. Aunque esta palabra nos pueda evocar un viñedo con uvas madurando al sol, en este contexto estamos hablando de otra cosa. Vamos a ver a qué se refiere este término.

Cualquier organismo se nombra con dos palabras, el género y la especie; por ejemplo, *Lactobacillus acidophilus*.

Y muchas veces verás el género abreviado: *L. acidophilus*. Los organismos probióticos son los burgueses de la microbiología y, a falta de un apellido, quisieron tener dos. En su caso, se añade un código alfanumérico que nos indica la cepa exacta (por ejemplo, *L. acidophilus* LA-14). ¿Por qué es importante este numerito? Por la sencilla razón de que **dentro de una misma especie pueden darse diferencias genéticas entre sus cepas**, lo que conlleva que algunas de sus propiedades o de las acciones que realizan sean distintas, como te iré explicando a lo largo del libro. Veámoslo con un ejemplo.

El año 2021 lo recordaremos, entre otras muchas cosas, por tener un verano con unas olimpiadas desfasadas en su nombre. Durante las tardes, o incluso las madrugadas, de julio y agosto todos estuvimos pegados al televisor para disfrutar de los Juegos Olímpicos de Tokio. A mí, que soy gallega, me hizo disfrutar más que nadie nuestra paisana de Ribeira, Ana Peleteiro, atleta que pulió récords en su disciplina. Otra gran deportista vecina de mi tierra, Lydia Valentín, también formó parte de la expedición olímpica que representó a nuestro país. ¿Su mérito? Nada más y nada menos que levantar 200 kilos de peso.

Tanto Ana como Lydia son deportistas. Podríamos decir que son miembros de la misma especie,² pero Ana se dedica al atletismo y Lydia a la halterofilia. Por lo tanto, aunque ambas tienen particularidades comunes como deportistas (son de alto rendimiento, entrenan, acuden a competiciones...), no tienen la misma especialidad. Ni Ana podría levantar tantos kilos a sus espaldas ni Lydia podría batir una marca de triple salto.

2. Los niveles de sedentarismo han llegado a tal nivel en nuestra sociedad, que podemos llegar a hablar de la especie *Homo sapiens deportistus* vs. *Homo sapiens sedentarius*.

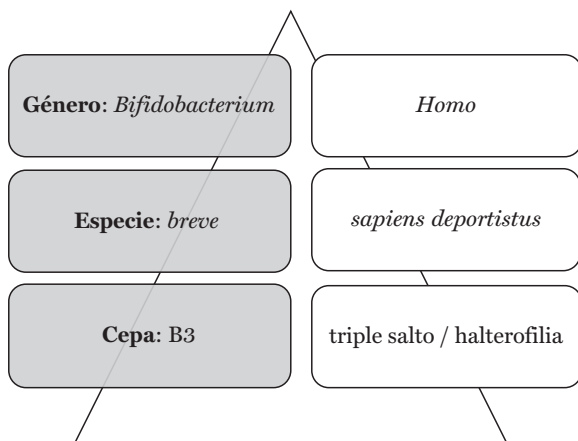


Figura 3. Categorías taxonómicas: género, especie y cepa.

© Nutribiótica

Con las cepas probióticas ocurre algo similar. Aunque pertenezcan a la misma especie pueden tener cualidades distintas, las cuales debemos conocer y estudiar para poder usar correctamente los probióticos. Hay laboratorios que tienen más de quince productos a base de probióticos diferentes en su vademécum, precisamente porque conocen muy bien las cepas y crean combinaciones específicas para casos distintos.

Pensemos, por ejemplo, en *Bifidobacterium breve*. Hay una cepa de esta especie, la B3, que ha demostrado influir sobre los niveles de triglicéridos en sangre, reduciéndolos y ayudando a normalizar su valor. Pero esa propiedad sólo se ha demostrado científicamente en la B3, no en la especie completa.

¿Te está pareciendo complejo? Pues espera, que ahora vas a descubrir las cepas gemelas. Como si se tratase de las dos niñas vestidas de azul de *El resplandor*, dos cepas distintas pueden ser iguales, es decir, sinónimas, gemelas. Esto

sucede cuando estamos ante dos cepas genéticamente idénticas pero que han sido aisladas de dos orígenes distintos. Éste es el caso de *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG, que es exactamente la misma cepa que *L. rhamnosus* SP1.

¿Por qué nos interesa saber esto? Por algo mucho más amable de lo que nos trae al recuerdo la película de Kubrick. Cuando encontramos un estudio que demuestra la utilidad de una de las cepas en un trastorno, podemos extrapolar esos beneficios también a la otra cepa. Maravillas de la microbiología.

Pero ¡cuidado!, no todo es de color de rosa en el micro-mundo que habita a nuestro alrededor. Entre nuestras bacterias existe también un mecanismo de competencia que puede llevarlas a rivalizar entre sí y restarse eficacia unas a otras. Por eso, aunque podría servir de reclamo comercial barato poner en la cajita de un producto probiótico que contiene una «formulación multicepa supercompleta», no es, ni mucho menos, algo deseable. Ahora que conocemos los mecanismos de acción de las cepas probióticas, los laboratorios serios formulan sus productos utilizando la microbioterapia de precisión.

Si seleccionamos correctamente unas pocas cepas específicas, podremos lograr un producto con el que influir realmente de manera precisa en el ecosistema microbiano. Algunas cepas se seleccionarán por su capacidad de producir bacteriocinas (proteínas con acción antimicrobiana muy específica) frente a un patógeno, y otras nos interesarán porque facilitan la digestión o fabrican alguna vitamina o neurotransmisor interesante. Es decir, hemos afinado la diana.

La microbioterapia de precisión nos permite decidir con toda la evidencia científica de la que disponemos y la experiencia de la práctica clínica de miles de profesionales qué producto probiótico usar en función de lo que necesita un

paciente, adaptando los tratamientos de la manera más individualizada posible.

La cantidad: Unidades Formadoras de Colonias (UFC)

Como ya hemos visto, identificar la cepa de una bacteria es fundamental, pero en la naturaleza, como en la vida, es difícil llegar lejos si vamos solos. Una bacteria sola o una pequeña población de ellas no conseguirán realizar todas las funciones que nuestro organismo requiere. Los microorganismos son seres que aman las multitudes, y por eso sólo saben desarrollar todo su potencial si se sienten acogidos por ellas.

Las siglas UFC que se pueden leer en las cajitas de los productos probióticos hacen referencia a la expresión «unidades formadoras de colonias». **Es la medida con la que nos referimos a la cantidad de bacterias vivas que contiene un producto probiótico**, ya que de cada célula microbiana viva se formará una colonia. Una colonia bacteriana es una población de células que surge de una sola bacteria y es visible en una placa. Quizá te suene la típica imagen de laboratorio de una placa llena de puntitos. Pues cada uno de esos puntitos es una colonia.

Muchos países establecen un mínimo de unidades formadoras de colonias para las formulaciones probióticas, que suele ser de 1×10^9 (1.000.000.000 UFC). Por lo general, las acciones que llevan a cabo los probióticos son dependientes de las dosis, así que es fundamental conocer las unidades formadoras de colonias que contiene cada producto.

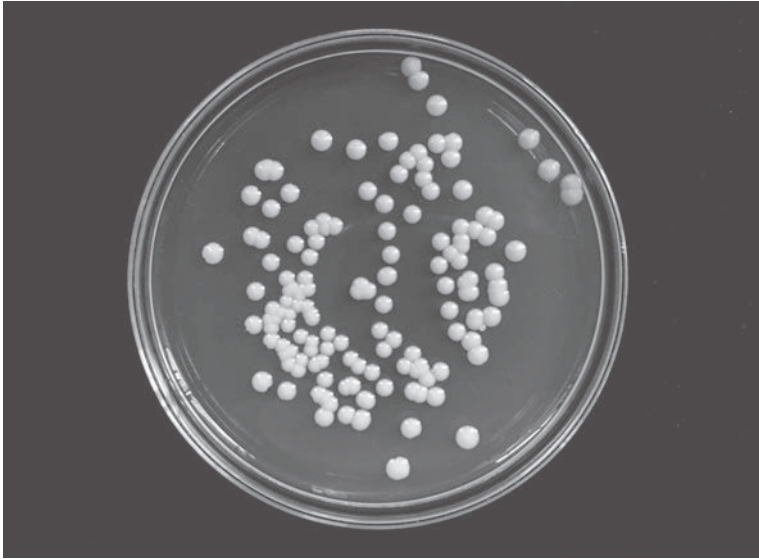


Figura 4. Colonias creciendo en una placa de cultivo.

© Shutterstock

El origen: de humano a humano

Hemos coevolucionado durante decenas de miles de años con nuestra microbiota. Los microorganismos que la forman son parte de nuestra existencia y se han ganado su espacio tras miles de años, por eso nuestro sistema inmunitario es tolerante con ellos. Se les llama microorganismos comensales o autóctonos.

¿Compartimos los mismos habitantes intestinales con nuestras amigas las vacas? Pues, no. Estos animales también tienen su microbiota, pero no es la misma que la nuestra. Igual que nosotros, las vacas han coevolucionado con sus microorganismos autóctonos a lo largo de su historia evolutiva y por eso tienen una comunidad bacteriana propia, asentada y compuesta por bacterias concretas que las ayudan a ser vacas saludables.

Es verdad que podemos compartir microorganismos con otras especies como la vaca, pero las condiciones de crecimiento no son las mismas en ambos casos. La temperatura corporal o las condiciones del pH del intestino son distintas en el ser humano que en la vaca.

Cuando hablamos de la derivación de un probiótico, nos referimos al origen de sus cepas, es decir, indicamos de dónde se han obtenido. Según los productos que hay en el mercado, podemos estar ante microorganismos de origen humano, de procedencia bovina e incluso obtenidos de suelos. Teniendo en cuenta lo que hemos explicado antes, es fácil entender que los probióticos de otros orígenes no van a encontrar su hábitat óptimo en nuestro intestino y, por lo tanto, tendrán dificultades para crecer en el tracto gastrointestinal de un ser humano.

Sin embargo, **cuando seleccionamos probióticos con cepas de derivación humana, estamos aportando algo conocido a nuestro organismo**, algo que forma parte de nuestra comunidad bacteriana, de esa familia que hemos ido conformando a lo largo de años y años de evolución, mano a mano con nuestros minúsculos aliados. Son como viejos amigos.

Ante esta cuestión, es normal que te asalte una pregunta. ¿De origen humano? Pero ¿y eso de dónde sale? ¿Las bacterias se «toman prestadas» directamente del colon de una persona? Pues, sí y no. En un primer momento las bacterias se obtienen de muestras o biopsias humanas, pero se conservan en cepotecas, algo así como bancos de semillas a los que se puede acudir en busca de una cepa concreta con la que crear la combinación precisa que necesita nuestro jardín microbiano para crecer sano, fuerte y diverso.

La generación tecnológica

Para que una cepa realice la acción beneficiosa por la cual la hemos seleccionado en el área de colonización que nos interesa (la boca, el estómago, el intestino o el tracto genitourinario), debe llegar hasta allí viva. En el viaje que emprenden las bacterias del probiótico desde que las ingerimos hasta su destino, se encontrarán, como antiguos aventureros, con mil y un obstáculos por salvar. La investigación científica ha sabido cómo solventarlos y garantizar que nuestra expedición microscópica aterrice sin bajas en el lugar deseado.

Inicialmente se confeccionaron los conocidos como probióticos de **primera generación**, en los que se utilizaba un proceso denominado **liofilización** que permitía separar la bacteria del sustrato de cultivo en el que se almacenaba. La liofilización es un proceso de deshidratación, como una especie de hibernación, que deja a la bacteria «dormida» hasta llegar a nuestro sistema gastrointestinal. Una vez allí, despierta. Sin embargo, este proceso es muy delicado, ya que los microorganismos liofilizados están «desnudos», y exige que en ningún momento el producto probiótico salga de una horquilla de humedad de entre el 2 y 5 por ciento.

En las siguientes generaciones tecnológicas siguen estando las células liofilizadas, pero, como veremos, se añade una protección.

La **segunda generación** de probióticos se conoció con las siglas DDS, de *Drug Delivery System*, un método que la comunidad científica desarrolló para proteger el contenido de la cápsula probiótica de la acidez gástrica. Para ello, en las cápsulas se incluyó una especie de «capa de barniz» que permitía conseguir esa **gastroresistencia**. Todo parece estar resuelto, ¿verdad? Parecía que sí, pero con la ley hemos topado. Por imperativo legal, actualmente este sistema sólo puede utilizarse en los fármacos, y recuerda que los probió-

ticos no tienen esta categoría, sino que se comercializan bajo el epígrafe de «complemento alimenticio».

Esto motivó a la industria a seguir buscando soluciones. Fue entonces cuando llegó **la microencapsulación, que dio lugar a los probióticos de tercera generación**. Con este proceso se revestía el probiótico liofilizado con un contenido gelatinoso que, al secarse, creaba un revestimiento individual gastrorresistente. El avance fue abrazado por la comunidad científica. ¡Se había conseguido que el probiótico resistiese la acidez estomacal, la temperatura, la presión mecánica y la humedad! Parecía que podía llegar en perfectas condiciones al intestino, pero no es oro todo lo que reluce. Como explicábamos antes, el número de unidades formadoras de colonias es fundamental en un probiótico, y con este revestimiento individual es difícil conseguir uniformidad, pues cada microcápsula podría contener desde cientos de miles a sólo varias unidades formadoras de colonias.

En los últimos años, el avance ha sido muy notable en lo que se refiere a la conservación de las bacterias en las formulaciones probióticas. Por eso, hoy ya podemos hablar de los probióticos de **cuarta generación**, los más innovadores que se pueden encontrar en el mercado por la manera en la que se han fabricado. En este caso, hablamos de productos cuya composición la forman cepas probióticas seleccionadas y reproducidas mediante cultivo industrial que cuentan con una **doble cobertura**. La primera capa de protección es proteica y su acción es dependiente del pH. En los valores habituales de acidez que encontramos en el estómago tras las comidas (un pH de entre 2 y 4), las cepas están protegidas y se van liberando cuando llegan al intestino y encuentran un ambiente más alcalino (un pH de 6-7). La segunda capa de la cobertura está formada por polisacáridos y confiere protección frente a la humedad, la temperatura y el estrés mecánico. La

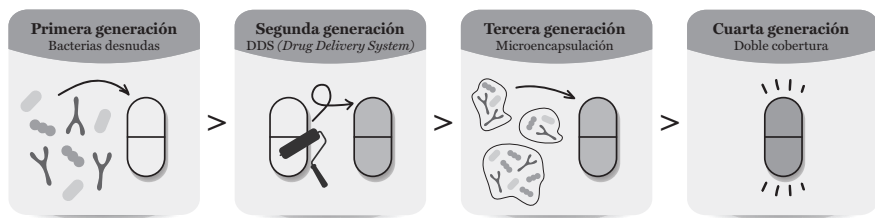


Figura 5. Diferencias entre las generaciones tecnológicas.

© Nutribiótica

doble cobertura de las cepas de cuarta generación permite que sean resistentes y que estén especialmente activas allá donde tienen que actuar.

Vida útil

Otro concepto a tener en cuenta cuando se elige un probiótico es la vida útil, es decir, **el tiempo durante el cual se garantiza que está presente el número de células vivas o unidades formadoras de colonias declaradas en el envase.** Es algo así como una fecha de consumo preferente o de caducidad. El producto no se estropea ni va a producir una intoxicación, pero puede perder eficacia pasada esta fecha. A continuación, te explico el porqué.

Las cepas probióticas suelen estar liofilizadas, que tal y como explicamos antes significa que se encuentran en un estado de latencia o durmiente, hasta que al ser ingeridas recuperan la humedad y se activan.

Aunque estén inactivas, estas células liofilizadas siguen estando vivas, pero poco a poco esta viabilidad se va perdiendo. ¿Cómo se soluciona este problema? Normalmente, de inicio se añaden más unidades formadoras de colonias de las indicadas, para asegurar que a la fecha de caducidad ten-

gamos exactamente la cantidad de microorganismos viables que se declaran en el envase.

Formato de presentación

En sobres, tabletas, cápsulas, líquidos con sabor a fresa... Ir a la farmacia y preguntar por los probióticos es como recibir un mismo alimento envasado de diez maneras diferentes. Pero ¿cuál es mejor? Cada una de estas presentaciones tiene sus ventajas e inconvenientes.

Si bien las **tabletas** permiten incluir en una sola dosis una gran cantidad de microorganismos probióticos, éstos deben ser muy resistentes para poder superar la presión que se emplea a la hora de fabricar estos comprimidos. Esta forma de presentación tampoco es adecuada para las bacterias anaerobias estrictas, es decir, aquéllas que no pueden vivir en contacto con el oxígeno.

Otra forma de presentación muy empleada son las **cápsulas**. Aunque la cantidad de unidades formadoras de colonias está más limitada que en las tabletas, en las cápsulas **se preserva mejor la viabilidad de las cepas**. Hoy en día, las cápsulas suelen ser de gelatina de origen animal, ya que son más resistentes que las vegetales, lo cual puede suponer una limitación para los veganos y vegetarianos.

Los probióticos **en sobre** permiten incluir una **cantidad elevada de microorganismos y preservarlos adecuadamente**. Por tanto, esta forma de presentación comparte muchas de las utilidades de las cápsulas, pero su **coste es mayor**.

Con respecto al **formato líquido**, puede suponer una ventaja para las personas con dificultades de deglución como, por ejemplo, ancianos o niños pequeños que no pueden tragar una cápsula; sin embargo, presenta algunas limitaciones. Al no emplear la liofilización, las cepas van a estar

activas y resulta más complicado preservarlas durante períodos largos. Es especialmente complicado formular un probiótico a base de bifidobacterias en este formato, ya que son microorganismos anaerobios estrictos y, como indicamos antes, van perdiendo viabilidad a medida que entran en contacto con el oxígeno. Además, para solucionar los problemas de deglución ya tenemos la posibilidad de los sobres.

1.3. Dificultades de los estudios con probióticos

Si algo hemos aprendido a lo largo de la pandemia del coronavirus es cómo funciona el método científico. Los estudios son fundamentales para descubrir novedades médicas con las que diseñar tratamientos más efectivos, fármacos mejor formulados, pautas más adecuadas para las patologías actuales...

Cuando se trata de leer los artículos sobre la investigación con probióticos, nos encontramos con grandes dificultades. En muchos casos, no se especifica la cepa con la que se ha llevado a cabo el ensayo y, como ya comentamos anteriormente, eso no es útil, dado que hay funciones que son específicas de cepas concretas y que no se pueden extrapolar. En otros, se utilizan combinaciones multicepa que nos impiden conocer qué acción concreta lleva a cabo cada una de ellas.

Por otro lado, factores como la dieta o el estado inicial de la microbiota de los pacientes a estudiar pueden hacer que un probiótico no tenga el mismo efecto en dos individuos distintos.

Pero las dificultades van todavía más allá. Es complejo predecir cuál será el efecto que se conseguirá en el ecosistema microbiano al aportar una cepa. Muchas veces se suplementa con una sola cepa a una persona y los análisis de microbiota fecal tras el tratamiento detectan el incremento de otras muchas especies, no sólo de la que se aporta. Debemos entender

que las interrelaciones y los procesos que se dan en nuestro micromundo interior tienen una complejidad enorme.

Mi amiga Carmen organiza fiestas y eventos de todo tipo. Imagínate que llevara un par de semanas organizando una fiesta para un pequeño ayuntamiento, con su lista de invitados, el menú, el protocolo de vestimenta y toda la demás parafernalia (reconozco que no me interesa mucho la organización de fiestas), y que, de repente, le llamara el alcalde para contarle —todo contento— que al evento asistiría un VIP como la reina, un ministro o la marquesa de Pompadour. Se le trastocaría gran parte de la organización y tendría que retocar muchas cosas por una sola persona, ¿verdad? Pues lo mismo pasa con la microbiota: una única cepa puede modificar todo el ecosistema.

Antes, cuando hablábamos de los productos probióticos multicepa, que presumían de llevar un cóctel imposible de microorganismos y que ya han caído en desuso, hablábamos de la competencia entre las bacterias. Ahora, para entender esa posible reacción en cadena que se puede producir con la administración de una cepa concreta sobre el resto de «pobladores» de nuestro intestino, hablaremos de dos fenómenos: el *cross-feeding* y el *crossstalk*. Suena complicado, así que vamos a ver en qué consisten con un par de ejemplos.

En el *cross-feeding*, del mismo modo que sucede en una cadena de producción industrial, una bacteria consume un sustrato (por ejemplo, inulina) y, como desecho, da lugar a carbohidratos más simples (fructosa), que son aprovechados por otros microorganismos para crecer. Gracias a este tipo de interacción, se va creando una comunidad estable de microorganismos. Por ejemplo, una bifidobacteria puede fabricar acetato y decirle a una *Roseburia intestinalis*: «Toma, he hecho esto para ti». La *Roseburia*, agradecida, se pone a fabricar butirato (del que hablaremos en otro capítulo).

Por su parte, el *crossstalk* implica la comunicación entre células. Imagina un plató de televisión en el que hay muchas personas (en el caso de la microbiota, muchas células) que se comunican y coordinan para llevar a cabo un trabajo común. Vemos guionistas, productores, técnicos de sonido, personal de vestuario y un largo etcétera, cada uno con su tarea concreta pero bien organizados, para que el programa se emita correctamente. Lo mismo sucede en nuestro micromundo interior. Mediante esta comunicación, unos miembros de nuestra microbiota envían señales a otros, incluso se comunican con las células humanas, y pueden influir en su crecimiento y en su actividad.

Aun con todas estas dificultades, el método científico ha sido capaz de demostrar la utilidad de innumerables cepas probióticas en distintos trastornos o patologías. Y, gracias a todo este conocimiento, se puede llevar a cabo la microbio-terapia de precisión.

1.4. La familia de los probióticos: sus hermanos, sus primos, sus sobrinos...

Hoy en día se ha especializado tanto el uso de los probióticos que surgen nuevas denominaciones en función de su aplicación. Con esto se ha construido una especie de familia, gracias a la cual los probióticos tienen ahora, en su más amplio sentido, primos y hermanos.

Los investigadores irlandeses Dinan y Cryan acuñaron el término **psicobiótico** para denominar a las cepas probióticas que, en cantidades adecuadas, producen un beneficio para la salud mental de los pacientes. Para este fin se seleccionan cepas capaces de producir sustancias neuroactivas. Un término algo más amplio es el de los *neuropsicobióticos*, empleado en varias ocasiones por la Dra. Sari Arponen,

médica internista experta en microbiota y autora del *best seller ¡Es la microbiota, idiota!* En este caso, hablaríamos de cepas seleccionadas que, además, ayudarían en procesos neurodegenerativos.

El término **inmunobiótico** hace referencia a las formulaciones de cepas que tienen una acción moduladora de la respuesta del sistema inmune. Pueden ser interesantes, por ejemplo, para mejorar la capacidad de nuestras defensas para luchar contra virus respiratorios. También se puede escuchar la palabra **oncobiótico**, que es un tipo de probiótico empleado como adyuvante en la prevención o el tratamiento del cáncer. Algunas cepas de *L. casei* pueden recibir esta denominación, pues se ha demostrado su actividad antiproliferativa. Muy recientemente ha surgido la denominación de **gerobióticos**, que hace referencia a aquellos probióticos que contrarrestan los fenómenos inflamatorios y de senescencia asociados al envejecimiento. En general, las bifidobacterias, y particularmente *B. longum* BB536, podrían considerarse dentro de esta categoría.

Cuando en una misma formulación se incluye, además de cepas probióticas, alguna sustancia prebiótica como el almidón resistente para favorecer el crecimiento de estos microorganismos beneficiosos, estamos ante un **sinbiótico**. No debemos confundir los términos *sinbiótico* y *simbiótico*, aunque reconozco que no es fácil, pues haciendo una búsqueda en Google nos aparecen como sinónimos e incluso el buscador nos sugiere la palabra *simbiótico*. El término *simbiótico* hace referencia a la relación de convivencia y beneficio mutuo entre dos organismos. En cambio, en el caso de la palabra *sinbiótico* el prefijo procede del griego συν (*syn*), que significa *unión*, y define correctamente a esos productos que aúnan prebióticos y probióticos, por lo que resulta conveniente distinguir ambos conceptos.

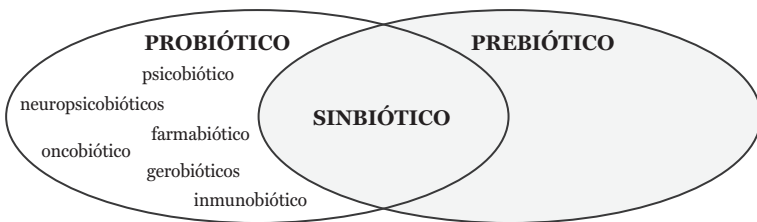


Figura 6. Probióticos, prebióticos y sinbióticos.

© Nutribiótica

La agencia estadounidense que regula los medicamentos y alimentos, la FDA (Food and Drug Administration), reconoce desde 2012 la categoría de **farmabióticos** y los define como microorganismos vivos con seguridad y eficacia terapéutica demostradas en ensayos clínicos. A diferencia de los probióticos, considerados complementos alimenticios, la regulación de los farmabióticos es igual a la de cualquier fármaco. El Directorio Europeo para la Calidad de los Medicamentos y de los Servicios Sanitarios aceptó oficialmente estos «productos bioterapéuticos vivos» para su comercialización en 2019.

Hay miles de especies distintas de microorganismos en nuestra microbiota, pero los más utilizados como probióticos son las bacterias, como los lactobacilos y las bifidobacterias, y la levadura *Saccharomyces boulardii*. En la figura 7 se resumen las especies más empleadas y las más prometedoras, los probióticos de nueva generación. Si tienes más curiosidad, en el capítulo 4 encontrarás las utilidades de cada una de ellas.

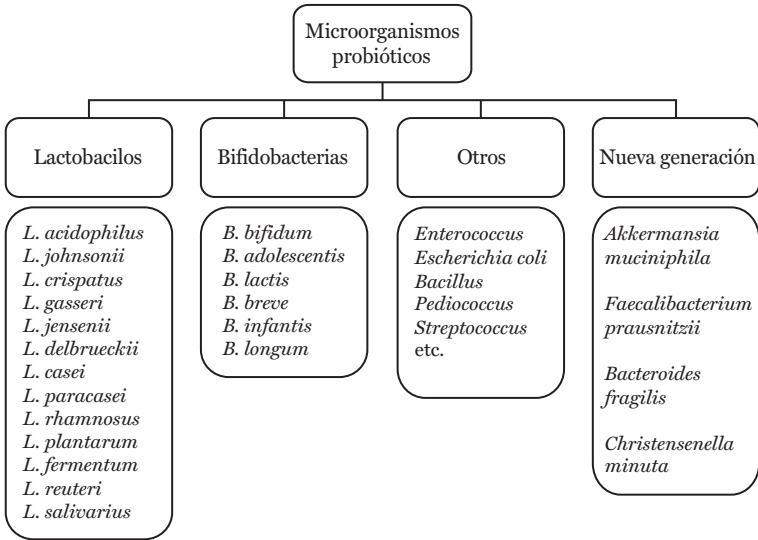


Figura 7. Especies probióticas más empleadas y más prometedoras: los probióticos de nueva generación.