



Salud intestinal

Cada vez más cerca

para aprender y conversar de nutrición



942 081 893



labuenanutricion-gloria



@labuenanutricion_gloria

labuenanutricion.com



Editorial

EDICIÓN

Departamento de
Nutrición
Julio 2023

DISEÑO

Brandtree Group S.A.

IMPRESIÓN

COMUNICA 2 S.A.C.

© GLORIA S.A.

Av. República de Panamá
2461, Urb. Sta. Catalina,
La Victoria.

www.gloria.com.pe

Desde hace muchos años se viene hablando de la amplia gama de microorganismos que viven con nosotros de manera saludable y simbiótica. La microbiota humana incluye bacterias, parásitos y Hongos, que viven en el organismo y que además tienen una característica importante: que no son capaces de producir enfermedad. Por el contrario, nos ayudan a tener una mejor salud y un adecuado funcionamiento de diferentes órganos y sistemas. Hoy en día la Microbiota cobra relevancia por su posible relación con el retraso del proceso de envejecimiento. En este contexto, los probióticos tienen un papel relevante al poder mejorar la microbiota, y los sistemas homeostáticos en el organismo. Por otro lado, los probióticos son hoy por hoy una parte importante de la dieta humana para contribuir con la digestión, potenciar la microbiota intestinal, mantener en adecuado funcionamiento el tracto intestinal, así como también fortalecer el sistema inmune.

En esta edición conoceremos el impacto de la Microbiota en el envejecimiento, cómo esta podría estar relacionada con este proceso, el papel de la Microbiota en la salud intestinal y los cambios que experimenta a lo largo de la vida. Finalmente veremos la relación que tienen los Probióticos con el sistema inmune, los aportes de los Probióticos al Microbioma Humano y que es lo que avizora el futuro en el campo de los Probióticos.

La investigación rigurosa es fundamental para verificar la verdad de las propiedades que se les atribuye a los productos y cuidar a la población.

PhD. Youmi Paz Olivas

Gerente Corporativa de Programas Sociales y Nutrición.

ÍNDICE

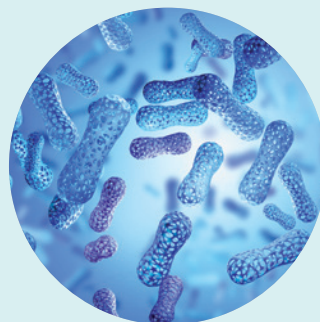
Pag. 4

Microbiota y su impacto
en el envejecimiento



Pag. 13

Probióticos y sistema
inmune, Cepa L. Casei 431



MICROBIOTA Y SU IMPACTO EN EL ENVEJECIMIENTO

Mónica De la Fuente

Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología.

Universidad Complutense de Madrid

Catedrática de Fisiología.

Dr. En Biología y Dr. En Medicina

RESUMEN



La microbiota intestinal interacciona con los sistemas homeostáticos, el nervioso, endocrino e inmunitario, permitiendo, si es adecuada, una buena homeostasis y la consecuente adaptación a los cambios, lo que asegura la salud de cada individuo. El inevitable proceso del envejecimiento supone un deterioro de tales sistemas, de la microbiota, la cual presenta una mayor disbiosis, así como del dialogo entre todos ellos. Esto se asocia a una oxidación-inflamación que es la base de la mayor velocidad

de envejecimiento y del aumento de morbilidad y mortalidad. No obstante, el envejecimiento puede llevarse a cabo, en cada individuo, a diferente velocidad. Una velocidad más lenta se asocia a un mantenimiento de la salud, lo que supone unos mejores sistemas homeostáticos, concretamente un buen sistema inmunitario, considerado el mejor marcador de ésta. La dieta es uno de los factores que más inciden en todos estos participantes de la homeostasis. Las que son ricas en compuestos

antioxidantes-antiinflamatorios permiten una mejor microbiota y sistemas homeostáticos, lo que se relaciona con menor velocidad de envejecimiento. En este contexto, los probióticos tienen un papel relevante al poder mejorar la microbiota, y los sistemas homeostáticos. Así, los denominados gerobióticos ayudan a hacer mejor el proceso de envejecimiento y a través de sus propiedades antioxidantes-antiinflamatorias permitir una mayor longevidad saludable.

INTRODUCCIÓN

Para poder comprender el impacto de la microbiota en el envejecimiento, hay que considerar primero algunas características de este proceso biológico, que actualmente supone un reto en muchos aspectos. Desde un punto de vista demográfico, el aumento del número de personas mayores frente a los nacimientos hace que en muchos países la “pirámide” demográfica esté siendo regresiva y en un futuro se prevé se encuentre invertida (con más adultos y mayores que niños y adolescentes). Más relevante que esto es el reto biológico de este proceso al que podemos definir como “un deterioro progresivo y generalizado de las funciones corporales, con una disminuida capacidad de respuesta de adaptación a los cambios que continuamente tienen lugar en el organismo frente a estímulos internos y externos, esto es, con una peor homeostasis”. Dado que para mantener la salud se requiere tener una adecuada homeostasis, en el envejecimiento, al ser más difícil conseguirla, aparece un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. No obstante, estos cambios adversos que se dan al envejecer no deben ser considerados una enfermedad (sería ilógico pensar en una enfermedad que afecta al 100% de los individuos). Además, el proceso de envejecimiento representa el periodo más largo de la vida, ya que el mismo comienza una vez alcanzada la edad adulta (en el ser humano se sitúa en la década de los veinte), la edad de máximo potencial fisiológico, y concluye con la muerte del individuo. Así, la duración del envejecimiento determina la “longevidad media” o “esperanza de vida media”, la cual puede ser definida como “la media de tiempo que viven los



individuos de una población que han nacido en la misma fecha”. Si la “longevidad máxima” (la edad máxima alcanzable por los individuos pertenecientes a una especie concreta), que en el caso del ser humano es de unos 120 años, al estar determinada genéticamente, no es modificable, la longevidad media sí lo es. De hecho, ha aumentado en todos los países en las últimas décadas (De la Fuente, 2022a).

Ante el deterioro que supone el envejecimiento el ser humano, se ha planteado a lo largo de su historia si es posible detenerlo. La respuesta es un “no”, pues es un proceso inevitable. Lo que sí se puede hacer es intentar llevarlo a cabo lo mejor posible. Y esto es algo que nos lleva a otra característica del envejecimiento que es su gran heterogeneidad. No todas las personas envejecen igual, y esto es algo que comprobamos constantemente al observar a muchos de los que conocemos. Este hecho ha justificado la introducción del concepto de “Edad Biológica”, la cual indica la velocidad a la que está envejeciendo cada individuo y, por tanto, es mejor indicador que la edad cronológica de su posible esperanza de vida. El problema de la edad biológica es la dificultad de encontrar biomarcadores que permitan determinarla. Por ello,

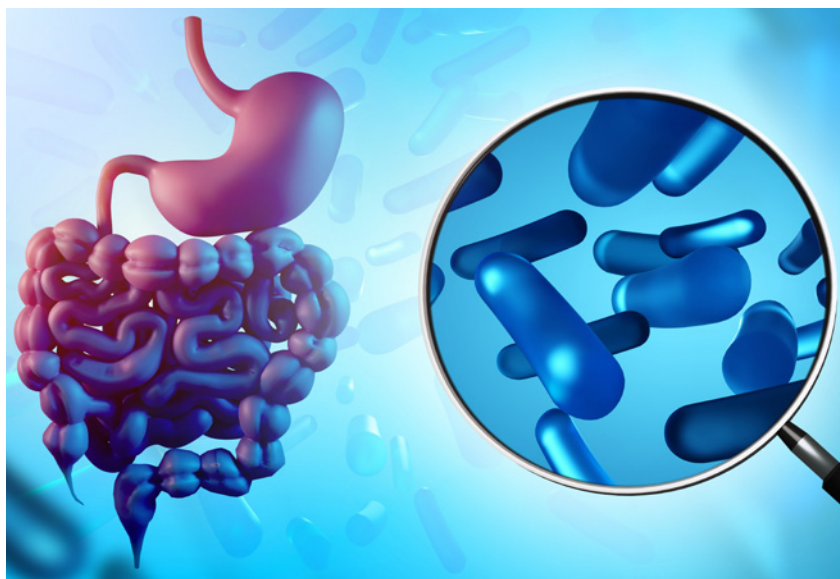
muchos investigadores llevan décadas intentando encontrarlos, y esto ha dado origen a la publicación de múltiples “Relojes” como, por ejemplo, el “Epigenetic Clock”, el “Telomeric Clock” o nuestra aportación del “Immunity Clock” (De la Fuente & Miquel, 2009; De la Fuente, 2020a; Martínez de Toda et al., 2021a).

Por tanto, la manera en que cada persona haga su envejecimiento y consecuentemente qué longevidad media alcance va a depender de su capacidad de mantener la salud y en esto intervienen no sólo los genes que tenga (de hecho, lo hacen en un 25% aproximadamente), sino principalmente del ambiente y el estilo de vida (que participan en un 75%). Aunque el envejecimiento se inicie en la edad adulta, el estado en que lleguemos a la misma va a incidir en la velocidad a la que se envejezca, y esta será dependiente de cómo mantengamos la salud. Cuanto mejor se mantenga, la velocidad de envejecimiento será menor (Figura 1). De aquí, la importancia que tiene fomentar adecuados hábitos saludables que nos permitan acercar lo más posible, y en las mejores condiciones, la longevidad media a nuestra longevidad máxima. Es decir, tenemos una gran responsabilidad en la consecución de una longevidad saludable.

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA SALUD

Si queremos conocer el papel de la microbiota en la salud, recordemos en primer lugar cómo se consigue mantener esa salud. Esto se basa, como se ha indicado antes, en la capacidad de adaptación, esto es, en tener una buena homeostasis. Para conseguir el adecuado equilibrio homeostático general del organismo tenemos unos sistemas fisiológicos que se encargan de ello, el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario, los cuales no solo deben funcionar apropiadamente, también deben hacer una buena comunicación entre ellos. De hecho, la ciencia que estudia esta comunicación la “psiconeuroinmuno-endocrinología” se la ha denominado la “ciencia de la salud”. Por lo indicado, es evidente que para conocer el estado de salud de una persona debemos saber cómo está la función de las células de estos sistemas homeostáticos: las neuronas, las células endocrinas y las inmunitarias. Dada la accesibilidad de las células inmunitarias, que pueden recircular por la sangre, se propuso, hace unas décadas, el estado funcional del sistema inmunitario como el mejor marcador de salud, siendo un indicador del estado de los otros sistemas homeostáticos y del resto del organismo (De la Fuente, 2018a, 2020b).

La microbiota autóctona, definida como “el conjunto de microorganismos que pueblan un hábitat de forma estable, incluyendo a los que viven sobre la piel y en las cavidades



abiertas al exterior (mucosas)”, representa un campo científico de gran relevancia y expansión. Actualmente es aceptado que la microbiota es fundamental para la salud. Centrándonos en la microbiota intestinal, la localización con mayor abundancia de microorganismos (pueden representar de uno a dos kilos de nuestro peso), sus funciones son tan importantes para cada uno de nosotros que prácticamente condicionan nuestra existencia. Estas funciones se pueden agrupar en cuatro grandes aspectos: 1) Función protectora y de barrera (compitiendo por adhesión y nutrientes con los microorganismos patógenos, coagregándolos para evitar su acción y liberando compuestos antimicrobianos que los puede destruir). 2) Actividad metabólica (aprovechando alimentos no digeribles, produciendo nutrientes esenciales y generando compuestos de importante acción en el organismo, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) entre los que se puede destacar por ejemplo el butírico). 3) Interacción con el sistema inmunitario de la mucosa

intestinal (la localización más compleja de este sistema) que a su vez se conecta con el general del organismo, permitiendo el adecuado desarrollo y funcionamiento de este sistema. 4) Interacción con el sistema nervioso entérico, de tanta complejidad que se le denomina el segundo cerebro, y a través del sistema nervioso autónomo, especialmente utilizando el nervio vago (del parasimpático), los mediadores de la microbiota llegan al sistema nervioso central, estableciéndose el denominado eje “microbiota-intestino-cerebro”, que favorece el desarrollo y funcionamiento cerebral (De la Fuente et al., 2017, 2022; De la Fuente, 2020c, 2021a, 2022b).

CAMBIOS EN LA MICROBIOTA A LO LARGO DE LA VIDA

La microbiota cambia a lo largo de la vida de cada individuo. Desde el nacimiento en el que adquirimos por primera vez una microbiota intestinal al pasar por el canal del parto, después con la lactancia

(con un aporte importante de microorganismos beneficiosos), los primeros alimentos, los contactos con el medio, con otros humanos y con animales (mascotas, etc.), hacen del primer año de vida fundamental para el desarrollo de esa microbiota. Posteriormente se sigue modificando de forma importante hasta los 2-5 años, momento en que parece adquirirse las características “adultas” en cada individuo. No obstante, se siguen dando cambios en la microbiota a lo largo de la infancia y adolescencia, e incluso en la edad adulta. Así, durante el proceso de envejecimiento, se van dando modificaciones en la microbiota como consecuencia del ambiente y estilo de vida. Es por esto por lo que cada individuo, dada su genética y específica trayectoria vital, va a tener su propia “microbiotabiografía”.

Considerando la interacción, ya comentada, entre la microbiota y los sistemas homeostáticos, la cual es bidireccional y que condiciona el desarrollo y funcionamiento de los mismos, es entendible la influencia de esa microbiota en la “psiconeuroinmunobiografía” de cada individuo. Si el diálogo entre microbiota y sistemas homeostáticos es adecuado se tendrá salud, pero si no lo es habrá enfermedad. De aquí que una adecuada microbiota permita el mantenimiento de la homeostasis, y esto de la salud, lo que asegura el conseguir una longevidad saludable (De la Fuente et al., 2021a, 2022a). No obstante, dada la relativa facilidad con la que se puede alterar la microbiota (por la dieta inadecuada, las situaciones de estrés, los medicamentos, etc.) generándose lo que se denomina “disbiosis”, esta se asocia a un estado oxidativo e inflamatorio y

supone un inadecuado diálogo con los sistemas homeostáticos y por tanto un mayor riesgo de enfermedad. De hecho, se ha comprobado que la disbiosis está en la base de más de cien enfermedades. Estas se pueden agrupar en aquellas en las que es el sistema inmunológico es el más afectado (enfermedades alérgicas, autoinmunes, cánceres, etc.), en las que lo es el endocrino (diabetes, obesidad, bulimia, etc.) y en las que lo es el nervioso (depresión, ansiedad, esquizofrenia, Parkinson, Alzheimer, etc.) (Figura 1). Centrándonos en la vejez, las investigaciones sobre la microbiota son más limitadas que en otras edades, y los resultados a veces parecen contradictorios. No obstante, se han identificado algunas características comunes en la microbiota intestinal de los individuos al envejecer. Así, tiene lugar una diversidad alterada, la disminución de microorganismos considerados beneficiosos (como las bifidobacterias), especialmente los productores de AGCC como el butirato (importantes para la obtención de energía, la adecuada modulación de los sistemas homeostáticos y la disminución de la inflamación), y el aumento de microorganismos potencialmente patógenos, productores de endotoxinas (por ejemplo, *Enterobacter* y coliformes), y productores de una mayor inflamación. Realmente los cambios en la microbiota al envejecer se ven más relacionados con la edad biológica de cada individuo que con la cronológica. De hecho, se ha comprobado que personas mayores que viven en comunidad tienen un patrón de microbiota menos inflamatorio y más similar al de los jóvenes



que el de personas de la misma edad que viven en residencias de larga duración. Es evidente que el estilo de vida en esos dos grupos de igual edad cronológica condiciona una edad biológica diferente. La demostración de lo importante que es en este contexto la edad biológica frente a la cronológica es que la microbiota de los centenarios resulta ser más parecida a la de adultos que a la de los septuagenarios. En esas personas longevas se ha encontrado una mayor diversidad y un aumento de grupos bacterianos asociados a la salud, como *Bifidobacterium* y especialmente *Akkermansia muciniphila*, habiéndose asociado esto último a su mayor longevidad. Este perfil de microbiota específico podría resultar protector, retrasando las alteraciones fisiológicas relacionadas con la edad. No podemos saber si estas características ya estaban presentes en esos centenarios a una edad más joven, pero considerando el paralelismo que existe entre los cambios al envejecer de la microbiota y de los sistemas homeostáticos, como por ejemplo el inmunitario, se puede sugerir que aquellos

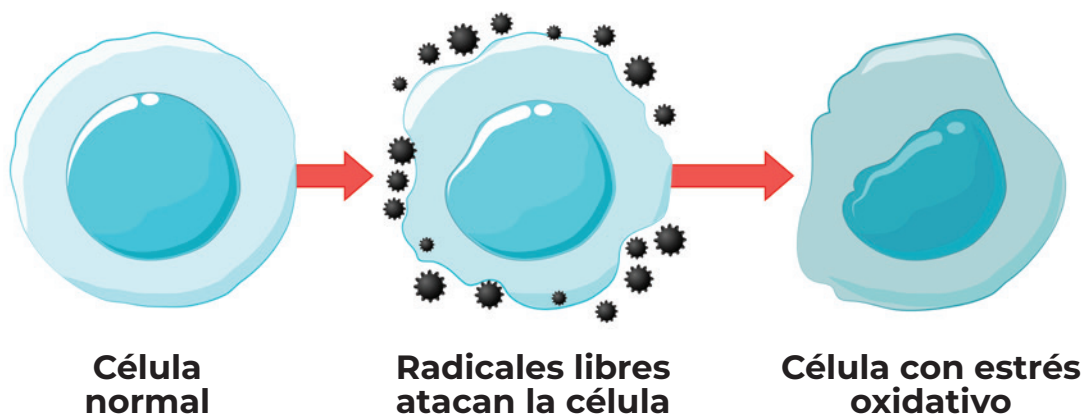
individuos que presentan una mejor microbiota pueden alcanzar una mayor longevidad saludable, pues eso mismo sucede con el estado funcional del sistema inmunitario (De la Fuente et al., 2020; De la Fuente, 2022a,b).

¿PUEDE LA MICROBIOTA INTESTINAL INCIDIR EN EL ENVEJECIMIENTO?

Para poder comprender el papel de la microbiota intestinal en el proceso de envejecimiento hay que tener en cuenta cómo se produce este proceso. De las más de trescientas teorías que existen, intentando explicar la causa primigenia del envejecimiento, la de los radicales libres, o de la oxidación es la más aceptada. Según la misma la inevitable generación de oxidantes en la continua utilización del oxígeno por nuestras células permite, si están en exceso al no encontrarse equilibrados por los antioxidantes que producimos, el estrés oxidativo que deteriora por

oxidación las biomoléculas del organismo, lo que las deteriora no dándose el buen funcionamiento de las células (De la Fuente, 2019). Teniendo en cuenta que al envejecer hay una inflamación, lo que permitió hace unos años acuñar el término “inflammaging”, y que oxidación e inflamación son dos procesos que siempre se dan conjuntamente (De la Fuente, 2018b), se propuso la teoría de la “oxidación-inflamación” (De la Fuente & Miquel, 2009). En esta, además de asociarse el envejecimiento con un estrés oxidativo e inflamatorio crónicos que afectan a todas las células del organismo, pero en mayor medida a las de los sistemas homeostáticos, lo que explica la pérdida de homeostasis y de salud, se sugiere la implicación del sistema inmunitario en este proceso de envejecimiento. Así, dada la necesidad del sistema inmunitario de producir compuestos oxidantes e inflamatorios para llevar a cabo su misión de destrucción de patógenos y células tumorales (De la Fuente, 2021b), puede, si no está bien regulado, aumentar el estrés oxidativo e inflamatorio que subyace al envejecimiento,

RADICALES LIBRES



inciendiando en la “oxi-inflammaging” (Martínez de Toda et al., 2021b). En este contexto, hemos propuesto también al sistema inmunitario como indicador de la edad biológica de un individuo y por tanto como predictor de su longevidad. De hecho, individuos adultos con una inmunosenescencia prematura o acelerada, mueren pronto y aquellos que llegan a gran longevidad, como es el caso de las personas centenarias, muestran una función inmunitaria similar a la de los adultos. En conclusión, al envejecer únicamente aquellos individuos que consiguen tener un adecuado estado redox y funcional de sus células inmunitarias, con valores similares a los de los adultos sanos, alcanzan una elevada longevidad saludable (De la Fuente, 2020a). Dada la relación bidireccional de la microbiota con los sistemas homeostáticos, y podemos focalizar ese diálogo con el sistema inmunitario, y la relación de estos sistemas con el envejecimiento, parece deducible el papel que la microbiota puede tener en la velocidad a la que cada individuo lleve a cabo su envejecimiento (De la Fuente, 2021c). Aunque no se conoce si el deterioro al envejecer se inicia en la microbiota y este incide, por ejemplo, en la inmunosenescencia o sucede al revés, lo cierto es que una adecuada microbiota, en paralelo con unos apropiados sistemas homeostáticos, y un buen diálogo entre todos ellos, son la base de una menor velocidad de envejecimiento y, consecuentemente de menor riesgo de morbilidad y mortalidad. Por ello, la microbiota puede ser un importante determinante de la velocidad a la que cada individuo envejece. Este hecho se está proponiendo recientemente con cada vez más hechos experimentales que lo respaldan.

Así, hay microorganismos intestinales asociados a un envejecimiento saludable y otros a uno acelerado y con aumento de enfermedades (Ghosh et al., 2022).

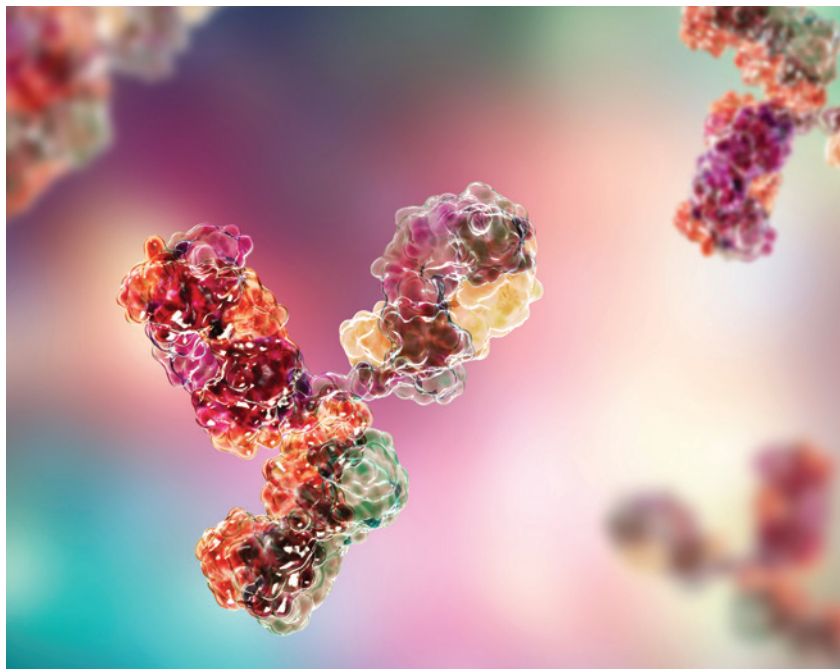
MODIFICACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL MEDIANTE LA DIETA. PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS

Como ya se ha indicado, entre los factores que pueden incidir en la microbiota intestinal y en los sistemas homeostáticos, aumentando o disminuyendo la velocidad a la que se envejece está la dieta. Se ha comprobado que la administración de dietas con antioxidantes permite una longevidad saludable. También en este aspecto se puede incluir la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos. Aunque los estudios al respecto son

muy escasos si los comparamos con los existentes en otros segmentos poblacionales, los trabajos publicados en el caso de los probióticos se centran en tres tipos de efectos: 1) restituyen la diversidad normal de la microbiota intestinal; 2) mejoran sintomatología en diversas enfermedades y 3) ayudan a mantener la salud y consecuentemente pueden aumentar la longevidad. Así, se ha comprobado que, en la vejez, la administración de determinadas cepas de bifidobacterias y lactobacilos, solos o como parte de cócteles de probióticos, pueden ser útiles para restituir una microbiota “saludable”. Esa administración no sólo proporciona el aumento esperable de estos grupos bacterianos, también suele acompañarse de una reducción de patógenos oportunistas. Algunos probióticos también pueden disminuir la duración de procesos patológicos, prevenir



otros y mejorar sintomatología, en edad avanzada. Los principales beneficios en este aspecto se han encontrado en las alteraciones de la función intestinal, como procesos diarreicos, estreñimiento, inflamación y cáncer, pero también en otras muchas enfermedades asociadas a la edad, y especialmente en las relacionadas con una respuesta inmunitaria (mejorando la respuesta a vacunas o disminuyendo la sintomatología de infecciones) (Hutchinson et al., 2021). Los efectos más novedosos observados en ciertas cepas probióticas han sido los referentes a su capacidad de mejorar el funcionamiento de los sistemas homeostáticos, el nervioso y el inmunitario, muy deteriorados al envejecer. Así, pueden tener un efecto preventivo, al mantener una mejor salud, lo que podría repercutir en una mayor longevidad saludable, esto último comprobado en animales de experimentación (De la Fuente et al., 2020; De la Fuente, 2022a,b). En el marco del eje microbiota-intestino-cerebro, y ante el aumento de alteraciones neurológicas que tienen lugar al envejecer (con aumento de ansiedad, depresión, deterioro en memoria, etc.), hay estudios que demuestran el efecto positivo de probióticos, más específicamente “psicobióticos”, en la salud mental y respuesta conductual tanto de personas mayores como de animales viejos (De la Fuente, 2021a; De la Fuente et al., 2021). Considerando el sistema inmunitario, en los todavía escasos estudios sobre los “inmunobióticos” en la vejez, se han observado efectos positivos aumentando las cantidades de anticuerpos circulantes (IgA,



IgG), la actividad antitumoral y citotóxica de células Natural Killer (NK), la fagocitosis y movilidad al foco infeccioso, la respuesta proliferativa de los linfocitos, la presencia de algunas subpoblaciones leucocitarias, así como un adecuado control de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, controlando la inmunosenescencia (De la Fuente, 2022a).

El mecanismo por el cual esos probióticos consiguen esos efectos y concretamente pueden permitir alcanzar una mayor longevidad saludable parece ser su capacidad de aumentar las defensas antioxidantes y antiinflamatorias. Como ya se ha indicado, la oxidación-inflamación es la base del envejecimiento, por lo que los probióticos, controlando estos procesos, especialmente en los sistemas homeostáticos, pueden disminuir la edad biológica y permitir una mayor esperanza de vida (De la Fuente et al., 2020; De la Fuente, 2021c). De hecho, en ratones viejos hemos comprobado como la ingestión

de *Akkermansia muciniphila* mejora la conducta, la inmunidad, el estado redox e inflamatorio y aumenta la longevidad (Díaz-Del Cerro et al., 2022).

Todo lo indicado, apunta al sólido potencial del uso de probióticos al envejecer. Se asume así la propuesta hecha hace muchos años por Elie Metchnikoff sobre el papel de ciertos microorganismos de las leches fermentadas en la longevidad, hecho que ya ha podido comprobarse en animales de experimentación (como *Caenorhabditis elegans*, pero también en ratones), en los que determinados probióticos han conseguido aumentar la esperanza de vida. De hecho, recientemente se ha acuñado el término “gerobióticos” para designar a aquellos probióticos que demuestran un efecto beneficioso en el envejecimiento, enlenteciendo su velocidad y consecuentemente aumentando la longevidad saludable (Tsai et al., 2021).

Referencias

1. De la Fuente M. Bio-psycho-social bridge: the psychoneuroimmune system in successful aging En: Fernández-Ballesteros R., Benetos A., Robine JM (eds.). Cambridge Handbook of Successful Aging. 1 st ed. New York. Cambridge University Press. 2018a; p. 265-280.
2. De la Fuente M. Oxidation and inflammation in the immune and nervous systems, a link between aging and anxiety. En: Fulop, T., Franceschi, C., Hirokawa, K., Pawelec G. (eds.). Handbook of Immunosenescence. 1 st ed. Springer Nature. Cham. 2018b; p. 1-31.
3. De la Fuente M. Teorías del Envejecimiento. En: Libro Blanco de la Nutrición de las Personas Mayores en España. FEN-SEGG. Madrid. 2019; p. 36-43.
4. De la Fuente M. La Psiconeuroinmunología. En: Marcos A (Ed). Inmunonutrición Estilo de vida. 2nd ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. Capítulo 4. 2020; p. 47-68.
5. De la Fuente M. Inmunosenescencia. En: Abizanda P, Rodriguez-Mañas L. (eds). Tratado de Medicina Geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 2ª ed. Elsevier España. 2020a; p. 273-283.
6. De la Fuente M. Microbiota intestinal y envejecimiento. En: Abizanda P, Rodriguez Mañas L. (eds). Tratado de Medicina Geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 2ª ed. Elsevier España. 2020b; p.301-309.
7. De la Fuente M. The role of the microbiota-gut-brain axis in the health and illness condition: A focus on Alzheimer ´s disease". J Alzheimers Dis. 2021a; 81 (4) 1345-1360.
8. De la Fuente M. Desarrollo de la respuesta del sistema inmunitario. En: Tresguerres JAF editor. Fisiología Humana. 6ºed. McGraw Hill. Capítulo 25. Access Medicina. 2021b; P.1-28.
9. De la Fuente M. Microbiota y su impacto en el envejecimiento. An. Microbiota Probioticos & Prebioticos 2021c; 2 (1):85-90.
10. De la Fuente M. Envejecimiento y microbiota. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F (Eds.). Microbiota, probióticos, prebióticos. Evidencia científica. 2ª ed. Madrid: Ergon; Capítulo 49. 2022a. p.305-313.
11. De la Fuente M. La microbiota. Su función en la fisiología humana. En: Tresguerres JAF. Ed. Fisiología Humana. 6ºed. McGraw Hill. Capítulo 95. Access Medicina. 2022b. p.1-28.

Referencias

12. De la Fuente M, Diaz-Del Cerro E, Salazar N, Gueimonde M. Microbiota and probiotics in aging. *Approach Aging Control*. 2020; 24: 127-142.
13. De la Fuente M, Gonzalez-Pinto A, Perez-Miralles FC. Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas SEMiPyP, SEN, SEPB. Neuraxpharm. Madrid. 2021.
14. De la Fuente M, López-Trigo JA, Alvarez-Calatayud G. (eds). *Guía de Buena Práctica Clínica en Geriátria. Papel de la Microbiota y Empleo de Probióticos en Adultos y Mayores*. SEGG.Madrid. 2017.
15. De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging. The involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current Pharm Des*. 2009; 15:3003-3026.
16. De la Fuente M, Vargas A, Pacheco P. Psiconeuroinmunología. El eje microbiota-intestino-cerebro. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F (Eds.). *Microbiota, probióticos, prebióticos. Evidencia científica*. 2ª ed. Madrid: Ergon; Capitulo 44. 2022. p. 267-276.
17. Diaz-Del Cerro E, Lambea M, Felix J, Salazar N, Gueimonde M, De la Fuente M. Daily ingestion of *Akkermansia muciniphila* for one month promotes healthy aging and increases lifespan in old female mice. *Biogerontology*. 2022; 23 (1): 35-52.
18. Ghosh TS, Shanahan F, O´Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19 (9): 565-584.
19. Hutchinson AN, Bergh C, Kruger K, Susserova M, Allen J, Ameen S et al. The effect of probiotics on health outcomes in the elderly: a systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Microorganisms*. 2021; 9 (6): 1344.
20. Martinez de Toda I, Ceprian N, Diaz del Cerro E, De la Fuente M. The role of immune cells in oxi-inflammaging. *Cells*. 2021; 10:2974.
21. Martinez de Toda I, Vida C, Diaz-Del Cerro E, De la Fuente M. The Immunity Clock. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021; 76 (11): 1939-1945.
22. Tsai Y-Ch, Cheng L-H, Liu Y-W, Jeng O-J, Lee Y-K. Gerobiotics: probiotics targeting fundamental aging processes. *Biosc Microb Food Health*. 2021; 40: 1-11.

PROBIÓTICOS Y SISTEMA INMUNE, CEPA L.CASEI 431®

Mariela Herrera Zúñiga.

Ingeniera química- Universidad de Costa Rica.

Máster en Microbiota, probióticos y prebióticos - Universidad Europea de Madrid.

Chr. Hansen Andean y Centroamérica



INTRODUCCIÓN: LOS PROBIÓTICOS

El término probiótico deriva del griego y significa “para la vida”, en contra sentido al término antibiótico que significa “contra la vida”. Los probióticos son definidos como “Microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”. De esta definición se desprende que un verdadero

probiótico requiere que algunos requisitos previos se cumplan. (FAO, 2001)

En esta definición encontramos 3 requisitos simultáneos que debe tener una cepa para ser considerada como probiótica:

En primer lugar, los probióticos deben ser microorganismos y estar vivos en el momento de la ingestión. En segundo lugar, deben ingerirse en una dosis lo suficientemente alta como para causar un efecto. La dosis eficaz recomendada está estrechamente

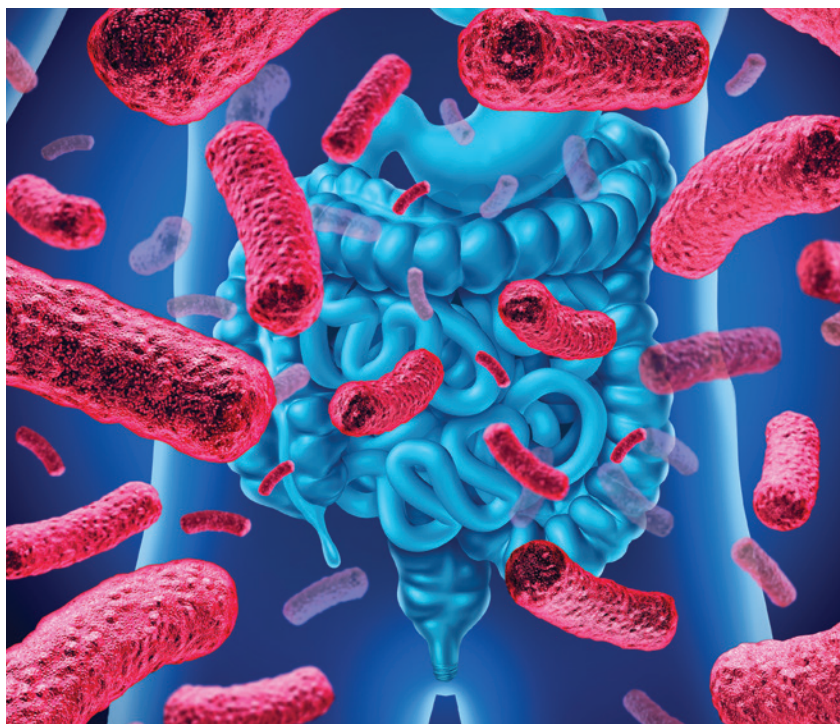
vinculada a la documentación clínica, en el que debe basarse. En tercer lugar, los microorganismos vivos ingeridos deben de presentar un efecto beneficioso en el huésped para ser considerado un probiótico. Los efectos beneficiosos de los probióticos son específicos de la cepa y no puede considerarse general para diferentes especies o subespecies de microorganismos. El consenso de la especificidad de la cepa se basa sobre la investigación científica que muestra que varias cepas dentro de la misma especie

pueden mostrar diferentes efectos. Para establecer un verdadero probiótico, por lo tanto, es esencial documentar características, seguridad y eficacia de la cepa probiótica específica. (Hill, 2014). En la actualidad, la mayoría de los probióticos son bacterias, pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Para la industria láctea latinoamericana desde mediados de la década de los 90 el yogurt ha sido el vehículo perfecto para incorporar cepas probióticas en los alimentos industrializados, la cadena de frío garantiza la supervivencia de la cepas probióticas durante toda la vida útil del alimento y el pH ácido del yogurt permite que sensorialmente no se perciban notas ácidas que en algunos casos podrían indirectamente ser producto de la actividad de las cepas probióticas como sí ocurre por ejemplo cuando cepas de algunos probióticos del género *Lactobacillus* se dosifican en productos de pH cercano al neutro como leches o queso fresco.

PROBIÓTICOS Y SUS APORTES EN EL MICROBIOMA HUMANO.

El cuerpo humano está formado por aproximadamente por 37 billones de células codificadas por 23.000 genes humanos, aunque el número es difícil de visualizar, nos superan en número las bacterias que viven dentro y fuera de nuestro cuerpo, las cuales son los elementos que componen nuestra microbiota humana. El microbioma humano es el término que se utiliza para referirse a todo el hábitat que estos microorganismos ocupan, incluyendo los microorganismos (bacterias, arqueas, eucariotas y



virus), sus genomas y las condiciones ambientales circundantes, este microbioma se compone de más de 1500 diferentes especies y cuenta con alrededor de 100 billones de células, codificadas por 3,3 millones de diferentes genes no humanos, con esta complejidad no es sorprendente que el microbioma humano juegue un papel protagonista en la salud humana a través de la interacción íntima con nuestro cuerpo y los sistemas que lo dirigen.

Investigaciones científicas sobre el sistema digestivo, inmune, nervioso y endocrino y sus interacciones con la microbiota y en particular el efecto benéfico de ciertas cepas probióticas al interactuar con estos sistemas ha aumentado significativamente en los últimos 20 años.

La interacción entre el tracto gastrointestinal, microbiota y probióticos ha ganado mucha conciencia entre los consumidores de lácteos con probióticos. Las investigaciones

clínicas han demostrado que los probióticos desempeñan un papel trascendental en diversas áreas de la salud, de las cuales las dos principales áreas de investigación son salud gastrointestinal y función inmune. Más recientemente la comunidad científica ha girado el foco de investigación en áreas como el eje intestino cerebro y hemos logrado entender como la presencia de ciertas cepas podría incrementar los cuadros de ansiedad o estrés, en esta misma área de estudio hay identificadas ciertas cepas que al ser dosificadas en ciertas dosis definidas generan un efecto benéfico en el estado de ánimo y en la producción de ciertos neurotransmisores lo que se conoce como psicobióticos, por otro lado el estudio de las interacciones entre el sistema endocrino y nuestra microbiota, ha permitido identificar cepas que generan un efecto benéfico en nuestro control de peso o fitbióticos, un ejemplo es el caso de la cepa *Akkermansia muciniphila*.

¿DE DÓNDE VIENEN LOS PROBIÓTICOS QUE NOS COLONIZAN DESDE NUESTROS PRIMEROS MINUTOS DE VIDA?

La leche materna es la fuente de las primeras cepas probióticas que inician la construcción de nuestra microbiota al nacer, si bien inicialmente se consideró un líquido estéril, desde hace varios años atrás múltiples investigaciones han identificado a la leche materna como una fuente integral de microbios para el bebé. Hasta la fecha, muchos estudios han concluido que la leche materna es el hogar de una variedad de especies bacterianas, posee su propio microbioma único, que incluye bacterias comensales y

potencialmente probióticas. Este descubrimiento ha llevado a un mayor interés en el estudio del microbioma de la leche materna y el proceso de transferencia de bacterias que promueven la salud a los bebés (Lyons, 2020). Estas primeras cepas probióticas están compuestas principalmente por bifidobacterias las cuales también crecen dentro del tracto gastrointestinal de los bebés potenciadas por el potencial bifidogénico de los oligosacáridos de leche materna (HMO's), existen varios factores que pueden afectar la composición del microbioma del bebé recién nacido entre ellos: el tipo de parto, la microbiota vaginal de la madre, si el bebé ha nacido a pretérmino o a término, el uso de antibióticos en madre y bebé recién nacido de uso profiláctico (como los que se utilizan para prevenir la infección por *Streptococcus agalactiae*), la

alimentación con fórmula o con leche materna y la composición de la microbiota mamaria. El uso de probióticos es totalmente seguro y está recomendado en las guías de probióticos y prebióticos de la Organización Mundial de Gastroenterología incluso para niños en pretérmino. (Guarner, 2017).

El consumo de yogurt con probióticos en infantes puede iniciar desde el momento en el que el pediatra autoriza la incorporación de lácteos a la dieta, tradicionalmente si no hay alergias alimentarias este proceso se da entre los 6 meses al primer año de vida, el consumo diario de este tipo de alimentos permite una construcción favorable de lo que será la microbiota del bebé en lo que se conoce como la ventana de los 1000 días, durante los cuales el desarrollo de la función inmune y el microbioma van de la mano.

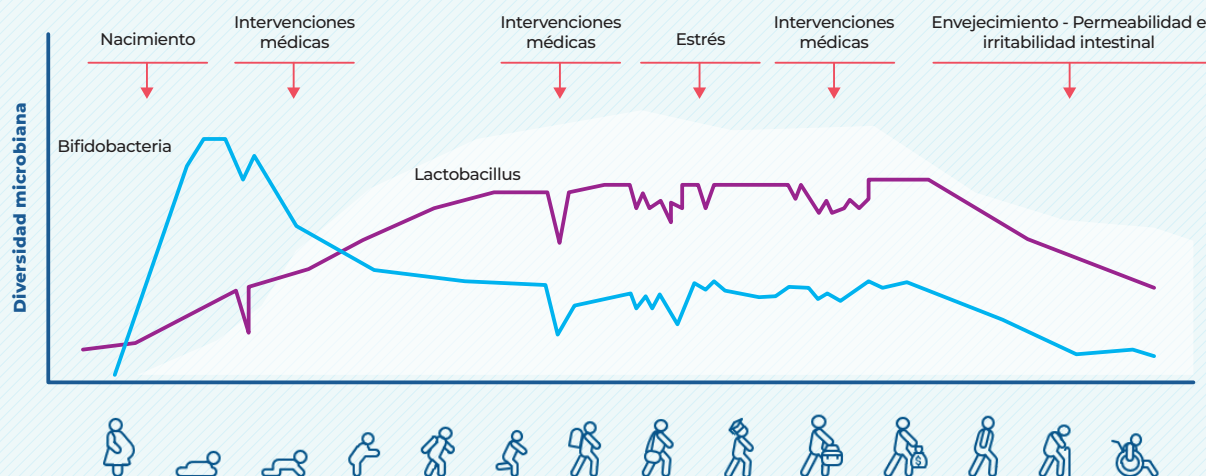


Figura 1. La composición de las bacterias del microbioma humano no es constante y se ve influenciada por distintos factores a lo largo de la vida. [Fuente: Chr. Hansen A/B adaptado de BMC Microbiol. 2016;16:90]

Los microorganismos que hacen parte de la microbiota humana han evolucionado durante miles de años generando modelos mutualistas de armoniosa cooperación entre especies. Como se ilustra en la figura 1, a lo largo de nuestra vida la composición de nuestra microbiota cambia, factores como la alimentación, medicamentos en especial prescripción de antibióticos de amplio espectro, el estrés, ejercicio excesivo, entre otros pueden producir cambios en el equilibrio de nuestra microbiota o disbiosis. Debido a su gran contenido genómico y complemento metabólico, la microbiota intestinal proporciona una serie de propiedades beneficiosas para el huésped. Algunas de las funciones más importantes de estos microbios son ayudar a mantener la integridad de la barrera mucosa, para proporcionar nutrientes como vitaminas o para proteger contra patógenos. Además, la interacción entre la microbiota comensal y el sistema inmunitario de las mucosas es crucial para una correcta función inmune (Thursby E, 2017).

Como medida preventiva para compensar las perturbaciones en nuestra microbiota producto de los factores externos mencionados, la incorporación a la dieta diaria de yogurt dosificados adecuadamente con cepas probióticas que estimulen la función inmune puede verse reflejado en beneficios como menor incidencia de infecciones respiratorias o del tracto gastrointestinal, menor prescripción de antibióticos y menor cantidad de días de ausencia a las guarderías o escuelas en caso de niños y niñas o ausencias al trabajo por enfermedad en adultos. En particular la cepa probiótica L.casei 431® ha demostrado consistentemente en estudios clínicos la capacidad de fortalecer las defensas propias



del cuerpo (Rizzardinni, 2011) y reducir la duración de las molestias asociadas con infecciones del tracto respiratorio, como dolor de garganta y músculos, secreción nasal y fatiga (Jespersen, 2015).

ESPECIES PROBIÓTICAS EN EL PRESENTE Y CANDIDATOS A PROBIÓTICOS EN UN FUTURO PRÓXIMO.

Varias cepas de Lactobacillus y Bifidobacterias son las bacterias probióticas más utilizadas y siguen siendo muy relevantes en las ciencias de la salud humana. Las

nuevas cepas candidatas a ser probióticos podrían pertenecer a los grupos de bacterias Akkermansia y Faecalibacterium. En el caso particular de la Akkermansia muciniphila, se demostró que la suplementación con A. muciniphila mejora significativamente el aumento de peso corporal y reducir la masa grasa en ratones alimentados con dieta chow al aliviar la inflamación metabólica. Estos estudios sugieren el potencial de A. muciniphila como una opción terapéutica para atacar la obesidad humana y trastornos asociados (Thursby E, 2017).

En la figura 2 se enlistan las cepas probióticas más comunes en el yogurt con probióticos, todas poseen niveles de documentación científica en áreas de estudio de la función inmune y digestiva..

Ejemplos de cepas probióticas	Áreas de estudio	Población objetivo	Nivel de documentación científica
Bifidobacterium (BB-12®)	Función intestinal	Población general	★★★
	Función inmune	Población general	★★
Lactobacillus rhamnosus (LGG®)	Función inmune	Niños	★★★
	Función inmune	Población general	★★
Lactobacillus paracasei (L.CASEI 431®)	Función inmune	Población general	★★★
L. Rhamnosus (LGG®) + Bifidobacterium (BB-12®)	Función inmune	Millennials	★★★
Bifidobacterium (BB-12®) + Lactobacillus acidophilus (LA-5®)	Función intestinal	Población general	★★★
Lactobacillus paracasei (L. CASEI 01®)	Microbiota intestinal	Población general	★

- ★★★ Múltiples estudios clínicos, protocolos de altos estándares
- ★★ >2 estudios clínicos en seres humanos
- ★ Estudios clínicos en animales o estudio clínico único en humanos

BB-12®, LGG®, LA-5®, L.CASEI 431® and L. CASEI 01® son marcas registradas Chr. Hansen A/S.

Figura 2. Cepas probióticas con respaldo científico utilizadas en yogurts con probióticos a nivel mundial. [Fuente: Chr. Hansen A/S 2023]

CEPA L.CASEI 431® UN PROBIÓTICO DOCUMENTADO PARA ESTIMULAR Y FORTALECER NUESTRO MECANISMO DE DEFENSAS.

La cepa probiótica L.casei431® se aisló originalmente de las heces de un niño sano. Se ha usado por la industria láctea mostrando buena supervivencia propiedades en productos lácteos fermentados también como en los suplementos dietéticos. Se ha demostrado que L.casei 431® interactúa con el sistema inmunitario modulando funciones como la fagocitosis y la producción de anticuerpos y citoquinas. Las inmunoglobulinas

forman parte de la respuesta inmune específica, siendo la IgA principalmente asociada con la inmunidad de la mucosa y el funcionamiento como defensa local contra bacterias, virus, toxinas y alérgenos, por otro lado, la IgM e IgG siendo activas en la respuesta inmune sistémica. Para investigar el efecto de los probióticos en el sistema inmunitario se creó un modelo de vacuna utilizado en un estudio aleatorizado doble ciego, con control placebo en humanos que incluyó 1104 sujetos sanos. El modelo usó la vacuna contra la influenza para desencadenar la respuesta del sistema inmunológico, y de esta forma medir el efecto sobre la rama humoral del sistema inmune. Un mínimo de mil millones de ufc/día de L.casei 431® o placebo se administraron en una bebida fermentada a base de

leche durante seis semanas. El estudio se realizó con estrictos controles de calidad dos centros de estudio diferentes. En los criterios de valoración clínicos del estudio L. casei 431® demostró una reducción significativa de los días del resfriado común y enfermedades similar a la influenza durante la semana cuatro a seis del período de intervención comparado contra el grupo control placebo. Además, los sujetos en el grupo control con L.casei 431® utilizaron en menor número los servicios de salud por infecciones en comparación con los sujetos en el grupo placebo en el período de seguimiento, y usó un menor número de ciclos de antibióticos durante el estudio (Jespersen, 2015). En la figura 3 como resumen se detalla las principales características y dosis recomendada de la cepa.

ORIGEN	Su origen proviene del intestino humano de población infantil. Se identifica taxonómicamente como <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp.
SEGURIDAD	Clasificación QSP (Presunción cualificada de seguridad <i>Qualified Presumption of safety</i>) por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Clasificación GRAS (Generalmente reconocidos como seguros <i>Generally Recognized as Safe</i>) por la Administración de fármacos y alimentos (FDA). Utilizada a nivel mundial desde 1995.
PORCIÓN DIARIA	Porción / dosis diaria recomendada 1000 millones (10 ⁹) ufc/día. Dosis recomendada en los estudios clínicos más relevantes en el área de la salud inmune.

Figura 3. La cepa probiótica *Lactobacillus paracasei* subsp. *casei*, L. casei 431® en resumen.
[Fuente: Jespersen et al; Am J Clin Nutri. 2015]

TRIPLEMENTE PROTEGIDOS

PARA EL
COLE



- ✓ PROBIÓTICOS,
- ✓ VITAMINAS A y D
- ✓ ZINC



Referencias

1. Anderson SC, Cryan JF, Dinan TG. The psychobiotic revolution: Mood, food, and the new science of the gut-brain connection. Washington, DC: National Geographic Partners; 2019.
2. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *European Journal of Nutrition*. 2004;44(7):406–13.
3. Guarner F. Probiotics and prebiotics: World gastroenterology organisation [Internet]. World Gastroenterology Organisation (WGO). [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>
4. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: Report of a joint FAO WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria, American Córdoba Park Hotel, Córdoba, Argentina, 1-4 October 2001. Rome; 2001.
5. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11(8):506–14.
6. Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, Morberg CM, Michelsen B, Bügel S, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *L. casei* 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(6):1188–96.
7. Logan H. BMC Microbiology Reviewer Acknowledgement 2015. *BMC Microbiology*. 2016;16(1).

Referencias

8. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020;12(4):1039.
9. Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains bifidobacterium animalis SSP. lactis, BB-12® and lactobacillus paracasei SSP. paracasei, L. Casei 431® in an influenza vaccination model: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*. 2011;107(6):876–84.
10. Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nature Reviews Immunology*. 2012;12(2):136–48.
11. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474(11):1823–36.
12. Trachootham D, Chupeerach C, Tuntipopipat S, Pathomyok L, Boonnak K, Praengam K, et al. Drinking fermented milk containing lactobacillus paracasei 431 (IMULUS™) improves immune response against H1N1 and cross-reactive H3N2 viruses after influenza vaccination: A pilot randomized triple-blinded placebo controlled trial. *Journal of Functional Foods*. 2017;33:1–10.
13. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline [Internet]. [cited 2023Mar9]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>

YO TENGO MI ALIADO CON GLORIA



**CON
PROBIÓTICOS**



**FORTIFICADO
CON
VITAMINAS
A, D Y ZINC**

**TÓMALO
DIARIAMENTE**

La Buena
Nu**rición**

— Revista para Profesionales de la Salud