

Original

El colon como órgano: hábitat de la flora bacteriana

F. Guarner

Unidad de Investigación de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Resumen

La flora intestinal es un complejo ecosistema compuesto por varios cientos de especies de microorganismos, la mayoría de ellos del género bacteria. Este ecosistema incluye algunos microorganismos considerados patógenos por su capacidad de invadir al huésped, pero también contiene numerosas especies capaces de promover efectos beneficiosos para salud. La flora bacteriana se comienza a adquirir inmediatamente después del nacimiento. A los dos años de edad, la flora establecida es prácticamente definitiva. Hay modificaciones transitorias derivadas del uso de antibióticos o en relación a cambios dietéticos, pero suelen ser reversibles, de modo que cada individuo mantiene una flora predominante relativamente estable.

La composición de la flora bacteriana es variable de un individuo a otro, pero sus funciones metabólicas son menos diversas. La flora del colon humano es como un órgano de intensa actividad metabólica por la acción de enzimas bacterianas sobre sustratos presentes en la luz intestinal. Muchos autores consideran más relevante conocer la actividad enzimática de la flora bacteriana que la variedad de especies que la componen. Las funciones principales de la flora son: 1) fermentación de residuos de la dieta y mucinas endógenas; 2) recuperación de energía mediante la generación de ácidos grasos de cadena corta; 3) protección contra la colonización e invasión de patógenos (efecto barrera), y 4) desarrollo, estimulación y modulación del sistema inmune.

El reconocimiento de determinadas especies bacterianas que pueden ejercer efectos saludables en el huésped ha cobrado especial atención en los últimos años. Los probióticos son microorganismos vivos que se ingieren con el fin de obtener un efecto beneficioso independiente de su valor nutritivo intrínseco. Se han acumulado muchas evidencias experimentales que sugieren la utilidad de los probióticos en muchos ámbitos relacionados con

THE COLON AS AN ORGAN: HABITAT OF BACTERIAL FLORA

Abstract

The intestinal flora constitutes a complex ecosystem comprising several hundred species of micro-organism, most of them in the genus bacteria. This ecosystem includes some micro-organism considered to be pathogens for their capacity to invade the host, but they also contain numerous species capable of promoting beneficial effects on health. Bacterial flora begins to be acquired immediately after birth. By the age of two years, the flora established is practically definitive. There are transient modifications derived from the use of antibiotics or in connection with changes in diet, but these are normally reversible so that every individual tends to have a relatively stable flora.

The composition of bacterial flora varies from one individual to another but its metabolic functions show less diversity. The flora in the human colon is like an organ with intense metabolic activity due to the action of bacterial enzymes on the substrates present in the intestine. Many authors have considered it more relevant to identify the enzymatic activity of the bacterial flora than the variety of species contained. The main function of the flora are: 1) fermentation of dietary waste and endogenous mucins; 2) energy recovery through the generation of short-chain fatty acids; 3) protection against colonization and invasion by pathogens (barrier effect), and 4) development, stimulation and modulation of the immune system.

Special attention has been paid in recent years to the recognition of certain bacterial species that can have such salutary effects on the host. Probiotics are living microorganism that are consumed in order to obtain a beneficial effect regardless of their intrinsic nutritional value. Considerable experimental evidence has been gat-

Correspondencia: Dr. F. Guarner
 Unidad de Investigación de Aparato Digestivo.
 Hospital Universitario Vall d'Hebron
 Barcelona

la salud. Está bien documentado que el consumo de yogurt reduce los signos y síntomas de la deficiencia de lactasa intestinal. Algunos probióticos han demostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de la diarrea aguda por rotavirus en niños y adolescentes. También se ha comprobado que el consumo de ciertos probióticos refuerza determinadas funciones del sistema inmune en humanos.

(Nutr Hosp 2002, 17:7-10)

Palabras clave: Flora bacteriana. Antibióticos.

La flora bacteriana del colon

Se estima que cada individuo alberga unos 100 billones de bacterias de unas 400 especies distintas. Más del 95% de esta población de bacterias vive en el tracto digestivo, sobre todo en el colon, donde se alcanzan concentraciones bacterianas similares a las de una colonia que crece en el laboratorio sobre la superficie de una placa de agar. El cuerpo humano es el hábitat natural de muchas de estas especies bacterianas, que sólo proliferan en el individuo humano. La flora bacteriana del colon constituye un ecosistema donde muchas especies distintas participan de ciclos vitales interrelacionados o incluso interdependientes, en un ámbito de gran biodiversidad, comparable a los grandes hábitats naturales de la superficie terrestre, como bosques, lagos, etc.¹. Las bacterias de la flora están perfectamente adaptadas a su medio natural, que es el ser humano, porque están asociadas a la vida del hombre desde hace milenios². Es destacable que en conjunto esta población viva del colon puede alcanzar hasta 400 o 500 gramos¹.

La composición de la flora bacteriana es muy variable de un individuo a otro, pero muy estable dentro de cada individuo¹. Muchas especies bacterianas que proliferan en la luz del colon no son cultivables en el laboratorio, aunque se reconocen con el microscopio². Los métodos de biología molecular sugieren que cada individuo alberga una proporción importante de variedades bacterianas no identificadas que constituirían hasta un 20 o 30% de su flora.

La colonización de la luz del colon aporta al individuo un gran número de genes diversos y activos, que codifican proteínas y enzimas muy variadas, dando lugar a actividades metabólicas que se desarrollan continuamente en el colon. Se trata de recursos bioquímicos que no están presentes en el genoma humano y por tanto, sus funciones no se producirían en ausencia de vida bacteriana en el colon. Con ello, la flora bacteriana del colon actúa como un órgano de intensa actividad metabólica por la acción de enzimas bacterianos sobre sustratos presentes en la luz intestinal. Algunos autores consideran que la actividad metabólica de la flora es comparable en su magnitud a la del hígado, pero es mucho más diversa en funciones⁴.

hered to suggest that probiotics are useful in many health-related spheres. There is good documentation to the effect that the consumption of yoghurt reduces the signs and symptoms of intestinal lactase deficiency. Some probiotics have been shown to be useful in the prevention and treatment of acute diarrhoea due to rotavirus in children and adolescents. The consumption of certain probiotics has also been seen to reinforce certain functions in the human immune system.

(Nutr Hosp 2002, 17:7-10)

Keywords: Antibiotics. Bacterial flora.

Funciones primarias de la flora del colon

La flora es una comunidad interactiva de organismos vivos, y por tanto sus funciones son la suma resultante de las actividades combinadas de sus múltiples componentes vivos⁴. La función principal de la flora del colon es la fermentación de los sustratos de la dieta no digeribles y del moco producido por el epitelio intestinal. Con ello se recupera energía metabólica en forma de sustratos absorbibles, y además se promueve el crecimiento y proliferación de las propias bacterias. Sabemos que la fermentación de carbohidratos da lugar a la generación de ácidos grasos de cadena corta que tienen efectos tróficos sobre el epitelio intestinal⁵. El ácido butírico además favorece la diferenciación celular. La producción de butirato se consume totalmente en la pared intestinal y constituye la principal fuente de energía para el epitelio del colon. Además se producen acetato y propionato, que se absorben y pueden pasar a la circulación portal. Un aspecto muy interesante es que la absorción de acetato y propionato regula el metabolismo hepático de la glucosa en tanto que reduce la glicemia postprandial y por tanto la respuesta insulínica⁶⁻⁹. Se ha sugerido que la producción de ácidos grasos de cadena corta favorecería la sensibilidad celular a la insulina, y podría prevenir el desarrollo de insulino-resistencia y de diabetes no insulino dependiente⁹. Por otra parte, las bacterias de la flora sintetizan varias vitaminas del grupo B y vitamina K, que se absorben en ciego y colon derecho, y favorecen la recuperación y absorción de iones como el calcio, hierro y magnesio.

Tabla I

Funciones primarias de la flora del colon

- Fermentación de sustratos no digeridos y del moco endógeno: recuperación de energía metabólica (ácidos grasos de cadena corta), producción de vitamina K, absorción de iones (Ca, Mg, Fe), etc.
- Protección: previene la invasión de microorganismos patógenos (efecto barrera).
- Desarrollo del sistema inmune: inmunomodulación.

La flora residente en el tubo digestivo previene la invasión de microorganismos patógenos por el llamado "efecto barrera", que es consecuencia del hecho de que ocupa los nichos ecológicos accesibles, y administra, consume y agota todos los recursos¹⁰. Además, la flora ejerce una influencia muy importante en el desarrollo y maduración del sistema inmune asociado al tubo digestivo. Los mamíferos criados en condiciones experimentales de asepsia total y que, por tanto, no adquieren su flora natural, no se desarrollan normalmente¹². Hay importantes diferencias fisiológicas y hasta anatómicas en su tubo digestivo¹³. Tienen una deficiencia de inmunoglobulinas tanto en la luz intestinal como también en sangre periférica¹²⁻¹⁵. Estos animales son muy susceptibles a contagio e infección por mínima exposición a cualquier agente infeccioso. Además desarrollan cierto tipo de tumores con facilidad.

Probióticos

Algunas de las bacterias que colonizan el hombre pueden considerarse perjudiciales, en tanto que tienen capacidad de invadir, pueden producir toxinas u poseen otros factores de virulencia, pero la inmensa mayoría de las bacterias de la flora no se relacionan con ninguna patología. Históricamente, el descubrimiento de que algunas bacterias son agentes causales de enfermedades como el tifus, la tuberculosis, la peste, etc., influye notablemente sobre el desarrollo de la investigación ulterior, que se centra sobre grupos de bacterias que son o pueden ser perjudiciales para la salud. La ciencia alcanza una serie de logros muy útiles en la lucha contra las enfermedades infecciosas (asepsia, esterilización, antibióticos, etc.), pero se ignora o incluso perjudica el equilibrio ecológico de la mayoría de las bacterias asociadas a la vida humana, que no tienen un significado patógeno. Sin embargo, Carré y Metchnikoff subrayaron el potencial beneficioso de algunas bacterias por su antagonismo biológico con los agentes infecciosos: las propias bacterias constituirían el procedimiento natural y más efectivo a largo plazo para combatir a los agentes patógenos, ya sean bacterias, virus, hongos, etc.^{16,17}.

En años recientes se ha introducido el concepto de probiótico que se aplica a *microorganismos vivos que ingeridos en cantidades adecuadas producen efectos beneficiosos para la salud que se añaden a su valor puramente nutricional*¹⁸. El concepto se basa en evidencias científicas obtenidas durante las últimas décadas, en general mediante modelos experimentales. Hay amplia documentación sobre los efectos beneficiosos de las bacterias en modelos animales, y se abre la perspectiva de identificar sus aplicaciones en la promoción de la salud humana. Por el momento, un buen número de estudios clínicos demuestran la utilidad de algunos probióticos en la prevención y tratamiento de diarreas agudas por rotavirus^{19,20}. También está bien demostrada la eficacia de las bacterias vivas

Tabla II

Efectos beneficiosos de los probióticos

- Prevención y tratamiento de diarreas infecciosas (refs. 19, 20).
- Tratamiento de la intolerancia a la lactosa (refs. 21, 22).
- Modulación del sistema inmune (ref. 23).

Evidencias basadas en estudios humanos controlados (citas de referencia).

Tabla III

Patologías relacionadas con disfunción de la flora

- Encefalopatía hepática.
- Diarrea inducida por antibióticos.
- Diabetes tipo 2.
- Cáncer de colon.
- Atopia.
- Enfermedades inflamatorias intestinales.

del yogur en el tratamiento de los signos y síntomas que acompañan la intolerancia a la lactosa^{21,22}. La presencia de lactasa en la mucosa intestinal va disminuyendo conforme pasan los años, y es relativamente frecuente que aparezca sintomatología de intolerancia a la lactosa en edades avanzadas hasta en un 15 o 20% de la población. Cuando las personas con deficiencia de lactasa beben leche suelen presentar problemas como diarrea, dolor abdominal o distensión por gases, pero, en cambio, si ingieren yogur, el proceso de digestión se desarrolla perfectamente gracias a la lactasa de las bacterias del yogur, por lo que no se dan esos trastornos y hay una buena absorción de todos los ingredientes de la leche.

Hay otras áreas de la salud en las que los probióticos pueden jugar un papel muy importante. Como se ha dicho, el sistema inmune madura alrededor del tubo digestivo que es la gran superficie de contacto con el mundo de las bacterias. Hay millones de interacciones que poco a poco van modulando la madurez de un sistema de defensa muy complejo y con múltiples posibilidades. Parece claro que hay probióticos que pueden alertar al sistema inmune y favorecer el rechazo de microorganismos infecciosos ofensivos, induciendo la producción de inmunoglobulinas específicas de tipo A²³. Este campo es muy prometedor, y su potencial terapéutico incluye otras afecciones de alta prevalencia como son el eczema atópico y las alergias en general²⁴. Otro aspecto que puede ser muy relevante en el futuro es que las bacterias de la flora consumen colesterol, de modo que los animales criados en condiciones "germ free" desarrollan hipercolesterolemia^{12,13}. Por último, hay que mencionar que la flora intestinal juegan un papel importante en el cáncer de colon. En modelos experimentales se han identificado algunos probióticos con capacidad para inhibir el desarrollo de tumores malignos de colon inducidos mediante carcinógenos²⁵.

La fermentación con bacterias u otros microorganismos ha sido el procedimiento más comunmente empleado para conservar alimentos a lo largo de la historia de la humanidad. Parece claro que el hombre de la Edad de Piedra consumía probióticos en una cantidad varios miles de veces mayor que el hombre moderno². Nuestra especie ha cambiado sus costumbres pero es probable que nuestros genes no se hayan adaptado a los nuevos usos y que sigamos necesitando el equilibrio ecológico proporcionado por las bacterias de la flora para combatir las patologías que acechan la vida del hombre moderno (enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, cáncer, alergia, diabetes).

Referencias

- Salminen S, Bouley C, Bouton-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M y Rowland I: Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*, 1998, 80 suppl 1:S147-S171.
- Bengmark S: Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 1998, 42:2-7.
- Raibaud P: The bacterial ecosystem of the human intestine. En: Guglietta A, Lirussi F (eds.): *Infectious Pathogens in Gastrointestinal and Hepatic Disorders*. Prous Science, Barcelona, 1999: 3-13.
- Roberfroid MB, Bornet F, Bouley C y Cummings JH: Colonic microflora: nutrition and health. *Nutr Rev* 1995, 53:127-130.
- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP y Macfarlane GT: Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 1987, 28:1221-1227.
- Venter CS, Vorster HH y Cummings JH: Effects of dietary propionate on carbohydrate and lipid metabolism in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85:549-553.
- Brighenti F, Castellani G, Benini L, Casiraghi MC, Leopardi E, Crovetto R y Testolin G: Effect of neutralized and native vinegar on blood glucose and acetate responses to a mixed meal in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*, 1995, 49:242-247.
- Thorburn A, Muir J y Proietto J: Carbohydrate fermentation decreases hepatic glucose output in healthy subjects. *Metabolism*, 1993, 42:780-785.
- Englyst KN, Englyst HN, Hudson GJ, Cole TJ y Cummings JH: Rapidly available glucose in foods: an in vitro measurement that reflects the glycemic response. *Am J Clin Nutr* 1999, 69:448-454.
- Hooper LV, Xu J, Falk PG, Midtvedt T y Gordon JI: A molecular sensor that allows a gut commensal to control its nutrient foundation in a competitive ecosystem. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:9833-9838.
- Moore WE y Moore LH: Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol*, 1995, 61:3202-3207.
- Tannock GW: Molecular assessment of intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73:410S-414S.
- Midtvedt T: Microbial functional activities. En: Hanson LA, Yolken RH (eds.): *Nestlé Nutrition Workshop series: Probiotics, other nutritional factors and intestinal flora*. Series, 1999, 42:79-96.
- Gordon JI, Hooper LV, McNeven MS, Wong M y Bry L: Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT. *Am J Physiol*, 1997, 273:G565-570.
- Woolverton CJ, Holt LC, Mitchell D y Sartor RB: Identification and characterization of rat intestinal lamina propria cells: consequences of microbial colonization. *Vet Immunol Immunopathol*, 1992, 34:127-138.
- Carre C: Über Antagonisten unter den Bacterien. *Correspondenz-Blatt fuer Schweizer Aerzte*, 1887, 17:385-392.
- Metchnikoff E: The prolongation of life. Optimistic studies. London: Butterworth-Heinemann, 1907.
- Guarner F y Schaafsma G: Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998, 39:237-238.
- Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA y Yolken RH: Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*, 1994, 334:1046-1049.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA y cols.: Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30:54-60.
- Kolars JC, Levitt MD, Aouji M y Savaiano DA: Yogurt -an autodigesting source of lactose. *N Engl J Med*, 1984, 310:1-3.
- Marteau P, Flourié B, Pochart P, Chastang C, Desjeux JF y Rambaud JC: Effect of the microbial lactase activity in yogurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans. *Br J Nutr*, 1990, 64:71-79.
- Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O y Aeschlimann JM: Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 1994, 10:55-63.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P y Isolauri E: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 357:1076-1079.
- Reddy BS: Prevention of colon cancer by pre- and probiotics: evidence from laboratory studies. *Br J Nutr*, 1998, 80:S219-S223.