



FIGURA 1. Hoja de *Bougainvillea glabra* con diferente contenido de antocianinas en sus células cuadriformes, (microscopía láser confocal por fluorescencia). Foto: Jorge Sosa.

Los “equibióticos”: ni combate ni resistencia

Xavier Lozoya
Maricela Gascón-Muro
Juan Agüero Agüero
Erika Rivera-Arce
Patricia Faci

Centro-empresa de Investigación
Phytomedicamenta S.A., México DF

Dirección de contacto:

Xavier Lozoya
Phytomedicamenta S.A. de C.V.
Calle Isla 31, Col. Ampliación Los Alpes.
CP 01710 México DF
México
xlozoya@phytomedicamenta.com

Resumen

Investigando las propiedades de plantas que suelen ser usadas con propósitos anti-infecciosos en las medicinas populares, postulamos que la acción de ciertas combinaciones de extractos con acción antimicrobiana se da a la par de un efecto de preservación y fortalecimiento del equilibrio normal de la microbiota local en el huésped. A tales fitomedicamentos proponemos denominarlos “equibióticos” (que equilibran la microbiota) y a las dos vías de actuación bajo las que actúan: “auferibiótica” (que inactiva a los microorganismos patógenos) y “alereibiótica” (que protege y reconstruye la conformación normal de la microbiota). Estos productos formarían parte de la nueva tendencia en la búsqueda de fitomedicamentos para detener y prevenir las infecciones, sustentada en un nuevo marco de referencia teórico-práctico en el que la recuperación del equilibrio de la microbioma del huésped suplanta a la idea de exterminación microbiana, generalmente aceptada en otros tiempos.

Palabras clave

Microbioma, microbiota, antimicrobianos naturales, fitomedicamentos anti-infecciosos.

O “equibióticos” sem combate ou resistência

Resumo

Investigando as propriedades das plantas são usadas frequentemente como anti-infecciosos na medicina popular, postulamos que a ação de certas combinações de extractos com ação antimicrobiana é dado para a preservação equilíbrio casal efeito e fortalecimento da microbiota local normal no hospedeiro. Chamá-los de fitoterápicos tais propor “equibióticos” (que equilibra la microbiota) e dois modos de operação menos: “auferibiótica” (que inativa patógenos) e alereibiótica (que protege e reconstrói a conformação normal da microbiota). Estes produtos fazem parte da nova tendência na busca de medicamentos fitoterápicos para parar e prevenir infecções, sustentado em um novo marco de referência teórico-prático em que a recuperação do equilíbrio do microbioma do hospedeiro de acolhimento suplanta a ideia de exterminação microbiana, geralmente aceite no passado.

Palavras-chave

Microbioma, microbiota, antimicrobianos naturais, fitoterápicos anti-infecciosos.

The “equibiotics”: no combat or resistance

Abstract

Investigating the properties of plants often used in traditional medicines for anti-infective purposes, we postulate the action of certain combinations of extracts that possess antimicrobial properties together with effects on the preservation and strengthening of the normal balance of the host microbiota. For such herbal medicines we propose the term “equibiotics” (that balance the microbiota), and to their two modes of action: “auferibiotics” (that inactivate pathogens) and “alereibiotics” (that protect and restore the balance of the biota). Equibiotics have the peculiarity that their bimodal action influences and strengthens the natural ability of the host to regulate the microbiota. These products belong to the global new trend in the search for herbal medicinal products for stopping and preventing infections, based on a new theoretical and practical framework in which the recovery of the balance of the host microbiome substitutes, as goal, the idea of extermination of pathogens, generally accepted in the past.

Keywords

microbioma, microbiota, natural antimicrobial agents, anti-infectious herbal medicinal products.

La búsqueda de nuevos medicamentos antimicrobianos se enfrenta, en la actualidad, a un importante cambio de paradigma. Durante prácticamente todo el siglo XX prevaleció la idea de que para evitar y prevenir toda clase de infecciones producidas por bacterias, hongos y protozoos –entre otros muchos microorganismos patógenos– eran fundamentales la asepsia y una estrategia farmacológica que facilitara la aniquilación de los “enemigos invisibles” mediante poderosas “armas antibióticas”. El lenguaje y el espíritu bélico derivado de las dos guerras mundiales y los permanentes enfrentamientos armados que se dieron a lo largo del siglo pasado permearon el discurso científico y tecnológico. La medicina declaró la “guerra total” a los microbios responsables de todas las infecciones conocidas.

Indudablemente, el descubrimiento de la penicilina y de otros compuestos naturales y sintéticos con propiedades antibióticas modificó la práctica médica y, sobre todo, el concepto de salud en Occidente. Si bien la estrategia antibiótica dio origen a una colosal industria farmacéutica que transformó la epidemiología de la mayor parte del mundo, paradójicamente la cuenta y estudio de sus “daños colaterales” (trastornos y disfunciones del sistema inmunológico, la resistencia de los microbios patógenos ante los antibió-

ticos, la proliferación de cepas nuevas, etc.) lleva a Cegelski y Marshall a concluir, en su amplia revisión sobre el tema en el año 2008, que nuestro actual tiempo será recordado como aquél en el que las enfermedades infecciosas resurgieron dramáticamente en todo el mundo ⁽¹⁾.

Esta alerta general sobre la situación producida por el largo y sostenido uso de los antibióticos ha generado una avalancha de investigaciones que han empezado a desvelar los mecanismos más íntimos - a nivel molecular y genético - de la acción de los antibióticos en el cuerpo humano y, a la par, a estudios centrados en la compleja relación microbio-huésped.

Así, hoy nos referimos a la microbioma, término acuñado por Lederberg y McCray ⁽²⁾ para definir a la comunidad ecológica de microorganismos simbióticos y patógenos que literalmente comparten el espacio corporal del huésped. El cuerpo humano es habitado por al menos 10 veces más bacterias que el número de células que lo componen. La gran mayoría de esas bacterias se encuentran en el largo espacio de comunicación con la atmósfera que representa el tracto gastrointestinal del ser humano ⁽³⁾. Relman y Falkow ⁽⁴⁾ consideran que el entendimiento completo del genoma humano se topa con enormes dificultades, dada

la necesidad de determinar e inventariar los genes microbianos y sus genomas en, al menos, cuatro sitios básicos de colonización microbiana: la boca, el intestino, la vagina y la piel.

Los investigadores coinciden en declarar que el pasado se caracterizó por el énfasis puesto en estudios que impulsaron la búsqueda de medicamentos capaces de “anihilar” a los microorganismos que causan la enfermedad y por el reducido interés en comprender el ecosistema que forman como residentes y los beneficios que aportan al equilibrio y la salud del huésped.

Hoy, aunado al concepto de microbioma, se utiliza el de microbiota, que define al conjunto de microorganismos que coexisten habitualmente en sitios específicos del cuerpo animal sano. La microbiota se encuentra en relación simbiótica con el huésped; es decir, ambos obtienen ventajas de su convivencia. Por ejemplo, la microbiota ayuda a la digestión de los alimentos; a producir vitaminas, y a inhibir la colonización de otros microorganismos que pueden ser patógenos, fenómeno éste conocido como antagonismo microbiano.

El equilibrio entre las comunidades microbianas que conforman la microbiota del tracto gastrointestinal y de la piel, por ejemplo, es de vital importancia para la salud. Hay pocos parámetros fisiológicos e inmunológicos que no estén profundamente afectados por la presencia y naturaleza de la microbiota normal del cuerpo; los resultados más destacados de esta relación indican que la resistencia dinámica y cambiante del huésped a las infecciones se funda en la preservación del equilibrio vital de la microbioma.

La colonización microbiana que da paso a la formación de una microbiota es un proceso que se inicia durante el nacimiento y que puede darse en períodos acotados de tiempo o ser permanente. La colonización en el recién nacido no afecta las funciones normales de su organismo y para evitarlo concurren varios factores como el tipo de alimentación recibida y el grado de exposición al medio ambiente en los primeros años de vida. La colonización está ligada a la especificidad del tejido humano; es decir, las bacterias escogen en dónde quieren vivir. A esta preferencia bacteriana por un sitio determinado se le llama tropismo tisular. Una explicación para el tropismo tisular es que el huésped proporciona los nutrientes y factores de crecimiento esenciales para la bacteria: el oxígeno, el potencial de óxido-reducción, el pH y la temperatura, entre otros. Así mismo, son relevantes la disposición de ácidos grasos, las lisozi-

mas y la acidez del jugo gástrico y de la orina, factores todos que determinan el control sobre el crecimiento de la población y su distribución entre los micro-ecosistemas que se forman.

Se sabe, también, que esta colonización se da merced a la existencia de interacciones químicas complementarias a nivel molecular, efecto conocido como adherencia específica. Ésta involucra interacciones bioquímicas entre los componentes de la superficie bacteriana (ligandos o adhesinas) y receptores moleculares de la célula huésped. Los elementos bacterianos que proporcionan adhesinas son, principalmente, la parte molecular de sus cápsulas, fimbrias, o paredes celulares. Los receptores de las células o tejidos suelen ser moléculas de glucoproteínas que se encuentran en la célula huésped o en la superficie del tejido. Algunas bacterias producen bio-películas en la superficie tisular, polímeros que permiten la adherencia de otras bacterias y la conformación de un ecosistema específico que se auto regula.

La colonización y el establecimiento de la microbiota normal es un proceso continuo, dinámico que ocurre durante toda la vida de un individuo sano, de tal manera que su composición podrá variar dependiendo de la edad, los cambios en la dieta, los hábitos higiénicos, las variaciones de los niveles hormonales, entre muchos otros factores.

Por otra parte, hace ya varios años que se inició la revisión de los estudios sobre el uso tradicional de las plantas medicinales como fuente de productos naturales con efectos antimicrobianos⁽⁵⁾. Es copiosa la información publicada en todo el mundo sobre el uso de extractos de plantas medicinales con propiedades antiinfecciosas en las llamadas “medicinas tradicionales” y, es aún mayor, el número de trabajos que refieren el aislamiento e identificación de muy diversos compuestos (flavonoides, taninos, lactonas, alcaloides, terpenos, etc.) obtenidos de los extractos en la búsqueda del “principio activo” responsable del efecto inhibidor del crecimiento de microorganismos patógenos en cultivo. En lo que hace a este campo de investigación, el paradigma convencional implantado por la industria farmacéutica del siglo pasado también presenta cambios: ya nadie acepta que un solo compuesto deba ser el responsable de las propiedades de un extracto medicinal. Se amplían y estudian las propiedades sinérgicas y complementarias de los diversos grupos químicos que determinan las propiedades biodinámicas de los extractos completos⁽⁶⁾.

Finalmente, estudios recientes describen también la relación planta-microbio e incorporan el término endófito para referirse a las muy numerosas cepas de microorganismos que habitan en las plantas y para las cuales producen compuestos benéficos que las defienden de la acción de los patógenos. La cuestión se complica cuando se postula que numerosas plantas medicinales con atribuidas propiedades antimicrobianas podrían deber sus propiedades biodinámicas a la presencia de los metabolitos secundarios producidos por la microbiota del vegetal^(7,8). Otra línea de investigación atribuye a los extractos propiedades moduladoras de los receptores Toll-like (TLR), lo que conlleva la modificación de la expresión genética en la respuesta inflamatoria a la infección microbiana. Actuando como antagonistas y agonistas de estos receptores que reconocen moléculas derivadas de los microbios, los componentes del extracto modulan la respuesta de las células del huésped⁽⁹⁾.

Trabajando en la valoración de los extractos completos que suelen ser usados en las terapias tradicionales, nuestro grupo se internó en el estudio de la sinergia que poseen algunas mezclas de vegetales usados con propósitos anti-infecciosos. La información obtenida de nuestros estudios nos ha llevado a postular una doble acción de fitomedicamentos desarrollados bajo el principio de una acción sinérgica, encontrando que su actividad "antimicrobiana" se da a la par de una función de preservación y fortalecimiento del equilibrio de la microbiota del huésped. A tales fitomedicamentos proponemos denominarlos equibióticos (que equilibran la microbiota) y a las dos modalidades bajo las que actúan, auferibiótica (que inactiva a los microorganismos patógenos) y alereibiótica (que protege y reconstruye la conformación biótica). Ambas modalidades han sido definidas para fines de investigación aunque el efecto de los equibióticos es integral y su funcionamiento se da de manera combinada y simultánea. La función auferibiótica sería primordialmente antimicrobiana y, la alereibiótica, permitiría la restauración del equilibrio normal del ecosistema. Los equibióticos tendrían la particularidad de que su acción influye en y fortalece la capacidad de regulación de la microbiota del huésped.

Bajo esa perspectiva se están diseñando fitomedicamentos con propiedades equibióticas de mezclas de extractos, por ejemplo, para prevenir la gingivitis y la enfermedad periodontal^(10,11) o mezclas sinérgicas para evitar la formación de la bio-película dental⁽¹²⁾; cicatrizantes que estimulan la proliferación de las células de la piel al tiempo que impiden

la formación de bio-películas de microorganismos oportunistas⁽¹³⁾.

Es indudable que la búsqueda de nuevos fitomedicamentos para detener y prevenir las infecciones estará, en el futuro inmediato, sustentada en un marco de referencia teórico-práctico en el que la recuperación del equilibrio de los micro-ecosistemas suplantarán al combate y la resistencia de otros tiempos.

Referencias bibliográficas

1. Cegeiski L, Marshall GR, Eldrich GR, Hultgren SJ. The biology and future prospects of antiviral therapies. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6 (1): 17-27.
2. Lederberg J, Mac Cray AT. 'Ome sweet' omics - a genealogical treasury of words. *Scientist* 2001; 15:8-16.
3. The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.096651.109>
4. Relman DA, Falkow S. The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. *Trends Microbiol* 2001; 9: 206-208.
5. Savoia D. Plant-derived antimicrobial compounds: alternative to antibiotics. *Future Microbiol* 2012; 7 (8): 979-990.
6. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012; 75:311-335.
7. You H, Zhang L, Guo L, Li W, Sun P, Quin L. Recent developments and future prospects of antimicrobial metabolites produced by endophytes. *Microbiological Research* 2010; 165:437-449.
8. Owen NL, Hundley N. Endophytes- the chemical synthesizers inside plants. *Science Progress* (2004; 87(2): 79-99-
9. Chahal DS, Sivamani RK, Rivkah Isseroff R, Dasu MR. Plant-Based Modulation of Toll-like Receptors: An Emerging Therapeutic Model. *Phytother Res* 2012;12. doi: 10.1002/ptr.4886.
10. Lozoya X, Agüero J, Rivera E, Faci P, Gascón M. Composiciones equibióticas y métodos para el tratamiento de enfermedad periodontal y/o halitosis en animales. Patente MX/a/2012/014315.
11. Spratt DA, Daglia A, Papetti A, Stauder M, O'Donnell D, Ciric L, et al. Evaluation of plant and fungal extracts for their potential anti-gingivitis and anticaries activity. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 510198.
12. Rasooli I, Shayegh S, Taghizadeh M, Astaneh SD. Phytotherapeutic prevention of dental biofilm formation. *Phytother Res* 2008; 22 (9): 1162-1167.
13. Nidadavolu P, Amor W, Tran PL, Dertien J, Colmer-Hamood JA, Hamood AN. Garlic ointment inhibits biofilm formation by bacterial pathogens from burn wounds. *J. Med Microbiol* 2012; 61: 662-671.