

Impacto de los probióticos y prebióticos en el microbioma intestinal y la regulación hormonal

Impact of Probiotics and Prebiotics on Gut Microbiome and Hormonal Regulation

Basnet Jelina^{1,2,3,4}, Eissa Manar^{1,2,3,4}, Yanes Cardozo Licy^{1,2,3,4,5}, Romero Damian^{1,2,3,4}, Rezaq Samar^{1,2,3,4}.

¹ Department of Pharmacology and Toxicology, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS 39216, USA.

² Mississippi Center of Excellence in Perinatal Research, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS 39216, USA.

³ Women's Health Research Center, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS 39216, USA.

⁴ Cardiovascular-Renal Research Center, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS 39216, USA.

⁵ Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, 2500 N. State Street, Jackson, MS 39216, USA.

Citación: Basnet J, Eissa MA, Yanes Cardozo LL, Romero DG, Rezaq S. Impact of Probiotics and Prebiotics on Gut Microbiome and Hormonal Regulation. *Gastrointest. Disord.* 2024, 6, 801–815. <https://doi.org/10.3390/gidisord6040056>

Resumen

El microbioma intestinal desempeña un papel crucial en la salud humana al influir en diversas funciones fisiológicas a través de interacciones complejas con el sistema endocrino. Estas interacciones implican la producción de metabolitos, moléculas de señalización y comunicación directa con células endocrinas, que modulan la secreción y actividad hormonal. Como resultado, el microbioma puede ejercer efectos neuroendocrinos y contribuir a la regulación metabólica, la adiposidad y el control del apetito. Además, el microbioma intestinal influye en la salud reproductiva al alterar los niveles de hormonas sexuales como el estrógeno y la testosterona, contribuyendo potencialmente a condiciones como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y el hipogonadismo. Dados estos roles, apuntar al microbioma intestinal ofrece a investigadores y médicos clínicos oportunidades novedosas para mejorar la salud y el bienestar general. Los probióticos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, son microbios beneficiosos vivos que ayudan a mantener la salud intestinal equilibrando la microbiota. Los prebióticos, fibras no digeribles, nutren a estas bacterias beneficiosas, promoviendo su crecimiento y actividad. Cuando se combinan, los probióticos y los prebióticos forman simbióticos, que trabajan sinérgicamente para mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal y mejorar la salud metabólica, inmunitaria y hormonal. Este enfoque integrado muestra un potencial prometedor para el manejo de condiciones relacionadas con desequilibrios hormonales, aunque se necesita más investigación para comprender completamente sus mecanismos específicos y su potencial terapéutico.

Palabras Clave: Disbiosis; Probióticos; Prebióticos; Simbióticos; Trastornos Hormonales.

Abstract

*The gut microbiome plays a crucial role in human health by influencing various physiological functions through complex interactions with the endocrine system. These interactions involve the production of metabolites, signaling molecules, and direct communication with endocrine cells, which modulate hormone secretion and activity. As a result, the microbiome can exert neuroendocrine effects and contribute to metabolic regulation, adiposity, and appetite control. Additionally, the gut microbiome influences reproductive health by altering levels of sex hormones such as estrogen and testosterone, potentially contributing to conditions like polycystic ovary syndrome (PCOS) and hypogonadism. Given these roles, targeting the gut microbiome offers researchers and clinicians novel opportunities to improve overall health and well-being. Probiotics, such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, are live beneficial microbes that help maintain gut health by balancing the microbiota. Prebiotics, non-digestible fibers, nourish these beneficial bacteria, promoting their growth and activity. When combined, probiotics and prebiotics form synbiotics, which work synergistically to enhance the gut microbiota balance and improve metabolic, immune, and hormonal health. This integrated approach shows promising potential for managing conditions related to hormonal imbalances, though further research is needed to fully understand their specific mechanisms and therapeutic potential.*

Key words: Dysbiosis; Probiotics; Prebiotics; Synbiotics; Hormonal Disorders

ANÁLISIS CRÍTICO

*Ricatti María Jimena¹

¹ Universidad de Verona, Departamento de Neurociencia y Biomedicina, Verona, Italia.

*Correspondencia: mariajimena.ricatti@univr.it

En esta revisión publicada por Basnet *et al.* se abordan los mecanismos mediante los cuales la microbiota intestinal influye en la síntesis de las hormonas sexuales y su posible impacto en la salud reproductiva.

Uno de los principales aspectos de esta revisión radica en su visión integradora, donde se profundiza no solo en los mecanismos fisiopatológicos sino también el potencial terapéutico de los probióticos, prebióticos y simbióticos en diversos trastornos endocrinos.

Desde una perspectiva histórica, hasta fines del siglo pasado, el paradigma científico reduccionista influyó en la educación médica a tal punto que la microbiota intestinal no era considerada relevante en la fisiología humana, lo que se reflejaba en la falta de formación que existía al respecto.

La microbiota intestinal –o microbioma cuando nos referimos al material genético que contiene– es una comunidad de microorganismos que conforman un ecosistema. Allí cohabitan principalmente bacterias, hongos y algunos virus, tanto a nivel colónico como en distintas superficies epiteliales no digestivas.

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas permitieron evidenciar múltiples funciones en las cuales la microbiota intestinal juega un rol clave, incluso en órganos como el cerebro¹.

Gracias a este paradigma emergente, hoy en día ya se ha integrado el concepto de holobionte, que implica la simbiosis funcional del huésped con el genoma de todos los microorganismos que este hospeda^{2,3}. Esta simbiosis es única en cada huésped y origina un perfil o huella microbiológica irrepetible⁴.

Su particularidad está determinada por factores genéticos, como las moléculas de adhesión que se expresan en las superficies epiteliales, que favorecen la colonización tisular por distintos microorganismos⁵. Adicionalmente, la microbiota intestinal está moldeada

por los factores epigenéticos. Dentro de este grupo, el primer evento que contribuye al establecimiento de la microbiota es el momento del nacimiento. El parto por vía vaginal funciona como un mecanismo de inoculación por medio del cual el neonato, al tomar contacto con la microbiota materna, comienza a ser colonizado por microorganismos extrauterinos. A lo largo de la vida posnatal, la alimentación, la exposición a tratamientos antibióticos, el nivel de urbanización —que hace referencia a la mayor exposición y riqueza de microorganismos ambientales en zonas rurales versus zonas altamente urbanizadas— y otros factores que pueden modificar la diversidad de microorganismos de la microbiota humana⁶.

Este conjunto de factores genéticos y epigenéticos causa que la microbiota humana sea una comunidad dinámica. Esto implica que puede modificar su composición incluso en unas pocas horas⁷, lo que constituye una característica de gran relevancia, dado que los microorganismos que la integran influyen directamente en distintos procesos biológicos, tal como se menciona en la revisión.

Los estudios referidos en la revisión evidencian el papel de la microbiota intestinal en la regulación de los niveles de esteroides sexuales. Esto es posible porque los microorganismos de la microbiota intestinal, por medio de su acción metabólica, modulan la biodisponibilidad de los estrógenos a través del estroboloma, un conjunto de genes bacterianos que codifican enzimas como la β -glucuronidasa⁸. La revisión también menciona la participación del microbioma en el metabolismo de los andrógenos, especialmente en la regulación de la dihidrotestosterona (DHT)⁹.

Un concepto que las personas autoras no mencionan en la revisión, pero que es de vital importancia en este contexto, es el de la eubiosis, que hace referencia al estado de equilibrio y diversidad óptima de la microbiota intestinal que favorece la salud del huésped¹⁰. La contracara de la eubiosis es la disbiosis, una alteración del equilibrio normal de la microbiota caracterizada por cambios en la población microbiana que derivan en una pérdida de diversidad microbiológica, ya sea por factores genéticos o epigenéticos¹¹. A causa de este desbalance, no solo hay una proliferación de microorganismos potencialmente patógenos sino

también una pérdida de la funcionalidad brindada por la acción microbiana.

En el ámbito de la salud reproductiva, la disbiosis intestinal ha ganado atención por su potencial vínculo con patologías como el síndrome de ovario poliquístico y la infertilidad¹². La disbiosis intestinal también puede inducir hipoestrogenemia, influyendo en la progresión de la endometriosis y su eventual transformación maligna¹³. La revisión también menciona la participación del microbioma en el metabolismo de andrógenos, especialmente en la regulación de la DHT, con posibles repercusiones clínicas en condiciones como el hipogonadismo masculino o la hiperandrogenemia femenina¹⁴.

Este enfoque permite entender a la microbiota intestinal no solo en su función reguladora sino también como un posible blanco terapéutico para prevenir o tratar patologías asociadas. Las personas autoras no solo describen estos mecanismos sino que también presentan datos de estudios observacionales y experimentales que sugieren que la suplementación con probióticos puede modificar los niveles hormonales circulantes.

Un punto interesante que mencionan es la asociación entre estos suplementos y el yogur, con niveles más altos de estradiol en mujeres premenopáusicas, así como niveles más bajos de testosterona total en mujeres postmenopáusicas¹⁵. Aunque estos hallazgos son prometedores, hay que tener en cuenta que a la hora de analizarlos por su diseño experimental y su potencial terapéutico, un alimento como el yogur puede no ser equiparable a un probiótico comercial. Esto se debe a que desde 2001, el informe publicado por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, en conjunto con la Organización Mundial de la Salud¹⁶, definió que para que un alimento sea considerado probiótico debe cumplir las siguientes condiciones: presentar una identificación taxonómica de sus microorganismos, ser seguro para el consumo humano, demostrar beneficios específicos para la salud en estudios clínicos, conservar su viabilidad en cantidades adecuadas de unidades formadoras de colonias durante su vida útil y mantener estabilidad funcional bajo condiciones industriales de producción y almacenamiento. Por otro lado, si bien un probiótico puede cumplir con todas estas características, hay que remarcar que está compuesto por una variedad

limitada de microorganismos y, además, cuentan con una menor diversidad de bacterias y levaduras. Por el contrario, otros alimentos que no entrarían dentro de la clasificación de probióticos, pero que son muy abundantes en microorganismos vivos –como los alimentos fermentados– podrían aportar incluso una mayor biodiversidad a la microbiota intestinal respecto a un suplemento comercial.

En línea con el reconocimiento creciente del rol funcional de la microbiota intestinal, en la última década se ha propuesto incluir a los alimentos fermentados como parte regular de una alimentación saludable¹⁷. Este enfoque no solo surge de estudios que demuestran los efectos beneficiosos de estos alimentos sobre la diversidad y estabilidad microbiana, sino también de una perspectiva integradora en las guías alimentarias. Cada vez son más los países que han comenzado a actualizar sus recomendaciones nutricionales, reemplazando el modelo clásico de la pirámide por esquemas que incorporan explícitamente alimentos fermentados como parte de su dieta saludable. Se ha sugerido incluso que los alimentos fermentados merecen ser reconocidos como un grupo alimenticio propio, dada su capacidad para aportar microorganismos vivos que producen metabolitos bioactivos con efectos sobre el huésped.

Esta perspectiva funcional de la nutrición refuerza la idea de que el equilibrio del ecosistema intestinal puede –y debe– ser promovido desde las recomendaciones de alimentación cotidiana. Si bien esto puede parecer un abordaje novedoso, es importante reconocer que se trata de una práctica ancestral que ha sucedido a lo largo de la evolución humana, donde el consumo de alimentos fermentados era una parte fundamental de la dieta, incluso mucho antes de que existiera una comprensión científica de sus beneficios.

Además de los probióticos, que actualmente son exhaustivamente estudiados para implementarlos en distintos tratamientos, también hay que tener en cuenta el potencial de los prebióticos. Éstos son compuestos no digeribles –generalmente carbohidratos– que al ser fermentados selectivamente por la microbiota intestinal producen bioproductos. Estos pueden ser muy variables, y dentro de sus efectos estimulan el crecimiento y la actividad de bacterias beneficiosas del huésped. También existen los simbióticos, que son combinaciones de probióticos y prebióticos que pueden

funcionar de forma complementaria o sinérgica. Las personas autoras describen cómo esta estrategia puede potenciar los efectos beneficiosos sobre la microbiota y, por extensión, sobre los parámetros metabólicos y hormonales, aunque en la actualidad no hay resultados concluyentes al respecto. A los fines terapéuticos, también reconocen distintas limitaciones en la utilización de probióticos y prebióticos. Entre estos factores está la heterogeneidad metodológica de los estudios disponibles, la falta de ensayos clínicos controlados a gran escala y la necesidad de identificar cepas específicas con efectos hormonales diferenciados, punto este último que ha sido el foco de numerosos estudios. Sin embargo, es fundamental tener una perspectiva más amplia y considerar que los efectos metabólicos pueden no depender únicamente de la presencia de ciertos microorganismos sino de la compleja red de interacciones que se establece entre ellos.

La microbiota intestinal de cada individuo debe entenderse como un ecosistema único, dinámico y altamente interdependiente, donde la funcionalidad surge de la cooperación y cometabolismo entre múltiples especies. En concreto, la biodisponibilidad de hormonas sexuales no es estrictamente consecuencia de cepas específicas sino del balance de la microbiota intestinal, lo que exigirá integrar una perspectiva ecológica a la forma en que se interpretan y diseñan las

futuras intervenciones terapéuticas.

Teniendo en cuenta este aspecto funcional clave, la inclusión del trasplante de microbiota fecal (TMF) es una terapia emergente muy prometedora. Aunque el TMF ya es una herramienta aprobada para la infección por *Clostridioides difficile*, actualmente su uso es limitado y su aplicación en trastornos hormonales aún requiere validación rigurosa.

Basnet J *et al.* también subrayan que la eficacia de las intervenciones mencionadas en la revisión depende del contexto individual a corto y largo plazo. Estas intervenciones terapéuticas podrían ser drásticamente afectadas por una dieta alta en azúcares y baja en fibras, por el uso de antibióticos, el estado inmunológico del paciente y la integridad de la mucosa intestinal, entre otros factores.

En conclusión, este trabajo científico promueve la visión de la microbiota como un blanco terapéutico potencial para modular ejes hormonales implicados en múltiples alteraciones metabólicas y reproductivas. Si bien aún no es posible implementar estos hallazgos en la práctica clínica cotidiana, la evidencia científica actual refuerza el paradigma emergente de la medicina integrativa y personalizada, en la que la modulación de la microbiota intestinal puede desempeñar un papel central en la prevención y tratamiento de trastornos endocrinos frecuentes y complejos.

Referencias bibliográficas

- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci.* 2014;34(46):15490–6. doi:10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.
- Margulis L. Symbiosis as a source of evolutionary innovation: speciation and morphogenesis. In: Margulis L, Fester R, editors. *Symbiogenesis and symbiontism*. Cambridge (USA): MIT Press; 1991. p. 1–14.
- Schnorr SL, Sankaranarayanan K, Lewis CM Jr, Warinner C. Insights into human evolution from ancient and contemporary microbiome studies. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;41:14–26. doi:10.1016/j.gde.2016.07.003.
- Franzosa EA, Huang K, Meadow JF, Gevers D, Lemon KP, Bohannan BJM, Huttenhower C. Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(22):E2930–8. doi:10.1073/pnas.1423854112.
- Pedersen RM, Grønnemose RB, Stærk K, Asferg CA, Andersen TB, Kolmos HJ, *et al.* A method for quantification of epithelium colonization capacity by pathogenic bacteria. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:16. doi:10.3389/fcimb.2018.00016.
- Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1162. doi:10.3389/fmicb.2017.01162.
- Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab.* 2014;20(6):1006–17. doi:10.1016/j.cmet.2014.11.008.
- Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45–53. doi:10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
- Collidén H, Landin A, Wallenius V, Elebring E, Fändriks L, Nilsson ME, *et al.* The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;317(6):E1182–92. doi:10.1152/ajpendo.00338.2019.
- Zawodsky L. Eubiose - Dysbiose [Eubiosis - dysbiosis]. *Wien Med Wochenschr.* 1966;116(49):1089–92.
- Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, Mancini C, *et al.* Eubiosis and dysbiosis: the two

- sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016 Jan;39(1):1-12. PMID: 26922981.
- ¹² Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1059825. doi:10.3389/fcimb.2022.1059825.
- ¹³ Ukrainets RV, Korneva YS, Dorosevich AE. Abnormal gut microbiota-induced hypoestrogenemia as a possible risk factor for malignancy in endometrioid heterotopia. *Arkh Patol.* 2020;82(2):57–61. Russian. doi:10.17116/patol20208202157.
- ¹⁴ Colldén H, Landin A, Wallenius V, Elebring E, Fändriks L, Nilsson ME, *et al.* The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;317(6):E1182–92. doi:10.1152/ajpendo.00338.2019.
- ¹⁵ Zou S, Yang X, Li N, Wang H, Gui J, Li J. Association of probiotic ingestion with serum sex steroid hormones among pre- and postmenopausal women from the NHANES, 2013–2016. *PLoS One.* 2023;18(11):e0294436. doi:10.1371/journal.pone.0294436.
- ¹⁶ FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Córdoba (Argentina): FAO/WHO; 2001 [Disponible en: <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/382476b3-4d54-4175-803f-2f26f3526256/content>]
- ¹⁷ Chilton SN, Burton JP, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients.* 2015;7(1):390–404. doi:10.3390/nu7010390.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.